



**HAL**  
open science

# Suivi Thérapeutique des Antibiotiques en Réanimation Pédiatrique : Étude STAR-P

Laure Duval

► **To cite this version:**

Laure Duval. Suivi Thérapeutique des Antibiotiques en Réanimation Pédiatrique : Étude STAR-P. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. <dumas-03899657>

**HAL Id: dumas-03899657**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03899657v1>**

Submitted on 23 Nov 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

**UNIVERSITE DE LA REUNION  
UFR SANTE**

2022

N° : 2022LARE100M

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Suivi Thérapeutique des Antibiotiques en Réanimation Pédiatrique :  
Étude STAR-P**

Présentée et soutenue publiquement le *26/10/2022* à *16h*  
à La Réunion

**Par Laure Duval**

**JURY**

**Président :**

**Madame la Professeure Silvia Iacobelli**

**Assesseurs :**

**Madame la Professeure Elise Launay**

**Monsieur le Docteur Brice Dubouil**

**Directeurs de Thèse :**

**Madame la Docteure Lise Peipoch**

**Madame la Docteure Théa Venet**

## **Table des matières**

Sommaire des figures et des tableaux .....	3
Abréviations .....	4
Introduction longue.....	6
Pharmacocinétique des AB en PICU .....	6
Suivi thérapeutique des AB (STA).....	7
La relation « sous-dosage de l'AB » et « efficacité clinique » .....	9
Problématique locale .....	9
Abstract .....	12
Introduction courte .....	13
Matériel et méthodes.....	15
Patients.....	15
Analyse statistique .....	20
Ethique .....	21
Résultats .....	22
Discussion .....	30
Forces et limites .....	37
Perspectives.....	38
Conclusion .....	38
Serment d'Hippocrate .....	39
Bibliographie.....	40
ANNEXE .....	48

## Sommaire des figures et des tableaux

Figure 1. Flow chart .....	22
Figure 2 Description des dosages plasmatiques en fonction des différentes classes d'antibiotiques ....	25
Figure 3 Caractéristiques de la population à l'instauration des AB en fonction de l'exposition ou non à un sous-dosage (diagrammes de quartiles).....	27
Tableau 1 Caractéristiques à l'inclusion de la population étudiée (n = 24).....	23
Tableau 2 Caractéristiques de la population à l'instauration des AB en fonction de l'exposition ou non à un sous-dosage.....	26
Tableau 3 Comparaison des paramètres clinico-biologiques à l'introduction des AB entre J1 et J3 ....	28

## Abréviations

AB : antibiotique

ABC : transporteur liant l'adénosine triphosphate (*adeno-triphosphate binding cassette*)

ASAT : aspartate aminotransférase

ALAT : alanine aminotransférase

AUC : aire sous la courbe

BLSE :  $\beta$ -lactamase à spectre élargie

CHU : centre hospitalier universitaire

C<sub>max</sub> : concentration maximale

C<sub>min</sub> : concentration minimale

CMI : concentration minimale inhibitrice

C<sub>plat</sub> : concentration de plateau

CRP : C-reactive protein

CTO : concentration thérapeutique optimale

ECMO : extracorporeal membrane oxygenation

ECOFF : epidemiological cut-off

EER : épuration extra-rénale

EUCAST : european committee on antimicrobial susceptibility testing

EBLSE : entérobactéries productrice de  $\beta$ -lactamase à spectre élargie

H<sub>0</sub> : initiation

H<sub>24</sub> : 24 heures

H<sub>72</sub> : 72 heures

HPLC-UV : chromatographie liquide haute performance (*high performance liquid chromatography*)

IC : intervalle de confiance

ICU : intensive care unit

ID : identité

IVL : intraveineuse lente

LPV+ : porteur de la toxine leucocidine de Panton-Valentine.

MIDP : model informed precisions dosing

NICU : neonatal intensive care unit

OI : océan indien

PCT : procalcitonine

PETINIA : immunoturbidimétrie homogène d'inhibition optimisée par l'emploi de particules

PICU : pediatric intensive care unit

PSOFA : pediatric sequential organ failure assessment

RICAI : réunion inter-disciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse

SARM (MRSA) : staphylocoque aureus résistant à la méthicilline.

SFAR : société française de réanimation

SLC : transporteur de solutés superfamille (*solute carrier superfamily*)

SRIS : syndrome de réponse inflammatoire systémique

STA : suivi thérapeutique des antibiotiques (TDM : therapeutic drug monitoring)

SWIO : south western indian ocean

T°: température

## **Introduction longue**

Les infections bactériennes sont pourvoyeuses d'une morbi-mortalité importante en réanimation et soins continus adulte et pédiatrique (ICU et PICU respectivement) (1,2). Au cours de leur séjour, 70% des patients hospitalisés en ICU bénéficient d'au moins une prescription d'antibiotique (AB), majorant la pression de sélection et le développement de résistances bactériennes (3). Chez l'enfant, la mortalité varie entre 5-25% et augmente en fonction de la gravité de l'infection (sepsis sévère, bactérie multi résistante), du terrain sous-jacent (3,4). Ces infections représentent donc une problématique majeure de santé publique.

### **Pharmacocinétique des AB en PICU**

A l'heure actuelle, les posologies des antibiotiques utilisées en réanimation adulte et pédiatrique sont des posologies dérivées d'études réalisées chez l'adulte volontaire sain par extrapolation en fonction du poids, de la taille ou de la surface corporelle (5,6). Or, il existe chez les patients hospitalisés en ICU plusieurs variations physiopathologiques perturbant la pharmacocinétique des AB (notamment, modification du volume de distribution et de la clairance des AB) pouvant aboutir à des concentrations plasmatiques infra-thérapeutiques ou toxiques (7,8). Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), l'expansion du secteur interstitiel (phénomène de la « fuite capillaire »), l'hypoalbuminémie (augmentant la fraction libre des AB liés aux protéines), l'administration de perfusions et la dénutrition, influent sur le volume de distribution des AB. Le phénomène d'hyperfiltration rénale secondaire à l'état inflammatoire (9), ainsi que les défaillances d'organes nécessitant une suppléance (hémofiltration, assistance circulatoire extracorporelle) sont autant de facteurs modifiant la clairance des AB. L'ensemble de ces phénomènes peut être exacerbé par la présence de comorbidités (10).

Par ailleurs, il existe des particularités dans la population pédiatrique (croissance et développement d'organes) pouvant avoir un impact sur la pharmacocinétique des AB (6,10,11):

- Les enfants présentent un compartiment hydrique plus important et un compartiment grasseux moindre par rapport aux adultes entraînant une modification de distribution des médicaments hydrophiles et lipophiles ;
- La maturation progressive des enzymes du métabolisme hépatique, dépendante de facteurs physiologiques, génétiques et environnementaux est à l'origine de variations pharmacocinétiques des AB ;

- La maturation progressive de la fonction rénale et une sensibilité accrue aux différents stimuli (notamment le phénomène d'hyperfiltration) peuvent influencer la clairance des AB ;
- L'absorption entérale des AB peut être modifiée dans l'enfance en raison de la maturation de la motilité intestinale et du pH gastrique ;
- La présence de comorbidités dès le plus jeune âge tels que la drépanocytose et la mucoviscidose entraîne des modifications des volumes de distribution (12,13).

Les variations physiopathologiques retrouvées en ICU associées aux modifications physiologiques de l'enfance, rendent cette population d'autant plus complexe et à risque de sur ou sous-dosages médicamenteux. Les PICU sont à ce titre des services préférentiellement concernés par le suivi thérapeutique des antibiotiques (STA) qui correspond au dosage de la concentration plasmatique des AB avec adaptation posologique personnalisée au décours (6).

### **Suivi thérapeutique des AB (STA)**

La littérature concernant le patient adulte sur le sujet est riche. Dans l'étude DALI (Defining Antibiotic Levels in Intensive care units patients), internationale, prospective, multicentrique, réalisée dans 68 ICU, près de 16% des patients traités par  $\beta$ -lactamines n'atteignaient pas la concentration plasmatique efficace pendant 50% de la durée du traitement (5). Ces sous-dosages étaient associés à une diminution de chance d'évolution clinique positive de 32%. Dans une étude sur le linézolide, 50 à 63% des patients hospitalisés en ICU recevant des posologies standards de cet AB présentaient une concentration plasmatique sous-thérapeutique (14). Les données issues des travaux de Kullar et al concernant la bactériémie à SARM (staphylocoque aureus résistant à la méthicilline) suggéraient que les posologies standards de vancomycine ne permettaient pas d'atteindre la concentration thérapeutique optimale (CTO) avec 52% d'échecs (15). Dans l'étude internationale récente de Roger et al dosant les aminosides dans 59 ICUs, 32% des patients n'atteignaient pas les objectifs de rapport entre la concentration maximale et la concentration minimale inhibitrice ( $C_{max}/C_{MI}$ ), ce qui suggérait un sous-dosage de l'aminoside, tandis que 71% des patients avaient des concentrations minimales ( $C_{min}$ ) supérieures aux  $C_{min}$  recommandées, reflétant un défaut de clairance de l'AB (16).

Les recommandations actuelles en ICU préconisent un STA systématique permettant la mesure ponctuelle de la concentration plasmatique de l'AB et l'adaptation individuelle de la posologie en fonction des CMI (7,8). La Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR 2018)

conseille un dosage systématique des  $\beta$ -lactamines chez tout patient en ICU (7). La conférence d'experts d'Abdul Aziz et al (2020) recommande de doser en routine les  $\beta$ -lactamines, les aminosides, le linézolide, la vancomycine avec des objectifs de dosages adaptés à chaque molécule (8).

En réanimation néonatale (NICU), aucune recommandation provenant des sociétés savantes n'existe à ce jour. La méta-analyse de Tow et al, qui reprenait 19 articles sur le STA en NICU, rapportait une recrudescence d'intérêt du STA pour les  $\beta$ -lactamines, la vancomycine et les aminosides. Cependant, son bénéfice restait à démontrer dans cette population (17). L'émergence de bactériémie aux staphylocoques coagulase négative de sensibilité diminuée à la vancomycine a entraîné une augmentation de l'utilisation du linézolide en NICU sans recommandation sur le STA de cette molécule actuellement (18).

En PICU, aucune recommandation n'est établie au sujet du suivi thérapeutique des  $\beta$ -lactamines et du linézolide (posologie initiale, type d'administration, schéma de dose, monitoring, cible thérapeutique optimale) (6,19–21). Des recommandations sur le suivi thérapeutique de la vancomycine dans le sepsis à SARM en pédiatrie sont récemment parues (administration en continue pour les patients en ICU après une dose de charge, monitoré la vancomycine pour réaliser une aire sous la courbe (AUC) et un rapport AUC/CMI). Cependant, elles n'abordent pas son utilisation contre les autres germes habituellement sensibles, notamment les Staphylocoques blancs (22). Depuis la mise au point française de 2011 sur le bon usage des aminosides (non spécifique des patients d'ICU et PICU), aucune nouvelle recommandation internationale n'a été publiée sur le sujet (23). Deux études pédiatriques (en contexte de sepsis sur brûlures cutanées, de sepsis sévère ou de choc septique) suggéraient d'administrer une posologie minimale d'amikacine de 25mg/kg/jour afin d'atteindre une concentration au pic (Cmax) efficace (24,25). Lorsque la gentamicine était utilisée à la posologie recommandée depuis 2011 (3 à 8mg/kg/jour), 70% des dosages de la Cmax étaient hors des objectifs ; une posologie minimale de 8mg/kg/dose était nécessaire pour atteindre des Cmax adéquates (26,27).

Cependant, la littérature pédiatrique traitant du STA s'enrichit rapidement. Les résultats sont similaires à ceux retrouvés chez l'adulte, notamment dans le suivi thérapeutique des  $\beta$ -lactamines avec des concentrations plasmatiques inférieures aux objectifs dans 65% à 95% (28,29). Une méta-analyse analysant 4 essais cliniques sur la pharmacocinétique du linézolide montre que les patients de moins de 12 ans avaient une clairance augmentée et un moindre temps d'exposition à l'AB par rapport aux autres catégories d'âge, nécessitant un

rapprochement des doses (30). Dans cette même population, Avedissian et al retrouvait 58% d'enfants présentant un sous-dosage en vancomycine. Cette proportion était majorée à 79% dans le sous-groupe de patients présentant un phénomène d'hyperfiltration (31). Deux études pédiatriques s'intéressant aux Cmax des aminosides trouvaient respectivement 38 et 70% de sous-dosages (32,33). Plusieurs études ont été mises en place afin de développer des algorithmes de prédiction de la pharmacocinétique pour chaque AB en fonction des particularités de chaque patient et ainsi de déterminer une posologie optimale individualisée (pharmacocinétique de population) (34,35). En ICU et PICU, 2 études françaises prometteuses sont en cours (« Optipop » et « Optimom » respectivement). Bien que ces modèles soient attrayants, plusieurs obstacles entravent leur mise en œuvre à grande échelle actuellement (problèmes de logiciel, formation du personnel, besoin de données pharmacocinétiques antérieures richement échantillonnées, nécessité d'un système de contrôle de la qualité...) (6).

### **La relation « sous-dosage de l'AB » et « efficacité clinique »**

Malgré la mise en évidence de sous-dosages fréquents des AB en ICU, les données de la littérature sont rares et ne permettent pas de conclure qu'un sous-dosage en AB est corrélé nécessairement à une évolution clinique moins favorable. Chez l'adulte, l'étude DALI retrouve une association entre plus de 50% du temps à concentration plasmatique d'AB au-dessus de la CMI et une issue clinique positive pour le patient (5). A contrario, une étude concernant le suivi thérapeutique des  $\beta$ -lactamines montre une évolution clinique positive quel que soit le taux plasmatique (dosage normal, sous ou surdosage) (29).

En PICU et NICU, le bénéfice clinique d'un suivi précoce de l'antibiothérapie n'a pas été démontré (17). Une étude pédiatrique a retrouvé une association entre une concentration plasmatique de vancomycine à l'état d'équilibre ( $C_{plat}$ )  $< 5\text{mg/L}$  et un échec de traitement (36).

### **Problématique locale**

A La Réunion, aucune étude n'a jamais été réalisée sur la mesure de la concentration plasmatique des AB.

Le mélange historique de populations issues de différents flux migratoires (populations de Mayotte, de Madagascar, de l'archipel des Comores, et de l'île Maurice) ainsi que la position

centrale du centre hospitalier universitaire de La Réunion au carrefour de la région ouest de l'Océan Indien (SWOI) explique le profil singulier des patients réunionnais (37).

D'une part, les particularités génétiques de la population pédiatrique de l'OI laissent penser que les données déjà recueillies dans d'autres études européennes ne seront pas totalement extrapolables. Une étude récente sur la diversité génétique des transporteurs ABC (ATP binding cassette) et SLC (solute carrier superfamily) met en évidence un polymorphisme génétique particulier chez la population africaine. Ces transporteurs sont responsables du transport transmembranaire de certaines molécules notamment de nombreux antirétroviraux ainsi que des  $\beta$ -lactamines (38). A ce jour, l'impact clinique n'est pas démontré mais ces découvertes pourraient influencer la pharmacocinétique de certains AB.

D'autre part, l'importance des résistances bactériennes dans l'écologie réunionnaise impose une rigueur accrue quant à l'optimisation des concentrations plasmatiques d'AB. Une étude en 2010 comparant les taux d'entérobactéries résistantes au CHU de la Réunion entre 2 périodes 1997-1998 (taux d'incidence de 7%) et 2006-2007 (taux d'incidence de 11%) retrouvait une augmentation majeure de plus de 57%. La proportion de bactéries porteuses de  $\beta$ -lactamase à spectre élargie (BLSE) sur la période de 2006-2007 était de 5,8%, largement supérieure à celle retrouvée dans les hôpitaux de France métropolitaine à la même période (1,7%) (39,40). De plus, une augmentation du nombre d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (1 cas en 2011 versus 21 cas en 2016), ainsi que l'apparition de bactéries hautement résistantes dont une épidémie d'*Acinetobacter Baumannii* résistant aux carbapénèmes et à la colistine en 2019 ont été décrites (41,42).

La région SWIO présente une forte prévalence (72%) de *Staphylocoque Aureus* (le plus souvent méthicilline sensible), porteur de toxine Leucocidine Panton-Valentine (LPV+), ce qui a conduit à des adaptations de nos antibiothérapies probabilistes. Pour mémoire, cette toxine est détectée seulement chez 6 à 17% des *Staphylocoque Aureus* (le plus souvent méthicilline résistants) dans les études en France métropolitaine et en Europe (43,44,45). De plus, la région SWIO présente une faible proportion de *Staphylocoque Aureus* résistant à la méthicilline (SARM). Une étude de service en 2021 dépistant l'ensemble des patients entrant dans notre service de PICU retrouvait une prévalence de 1% de SARM versus 3% dans les réanimations pédiatriques de la région lyonnaise en 2018 (45).

Etant donné que les patients de PICU présentent des **modifications physiopathologiques** perturbant la pharmacocinétique des AB, que la population hospitalisée à La Réunion comporte **des particularités génétiques** ainsi qu'**une écologie microbienne spécifique**, et que **les posologies standards** d'AB sont basées sur des **études menées chez le volontaire sain adulte**, nous émettons l'hypothèse que **les posologies pédiatriques des AB utilisés en PICU ne permettent pas d'obtenir des concentrations thérapeutiques optimales.**

Nous posons l'hypothèse que cette proportion serait au moins comparable à celle retrouvée dans la littérature soit comprise entre 40 et 70% (28,31,33).

L'objectif principal de cette étude est de déterminer la **proportion de patients exposés à au moins un sous-dosage plasmatique** des principaux AB utilisés ( **$\beta$ -lactamines, linézolide, vancomycine, aminosides**) **dans les premières 48h de traitement**, chez l'ensemble des enfants hospitalisés dans le service de PICU du CHU Nord de la Réunion.

Les objectifs secondaires de l'étude sont :

- 1) **Evaluer la proportion de cure d'AB avec un sous-dosage dans les premières 48h de traitement** (une cure d'AB correspondant au traitement antibactérien par une même molécule sur plusieurs jours consécutifs pour une infection donnée) ;
- 2) Identifier les **facteurs associés à un sous-dosage lors des 48 premières heures d'une cure d'AB** ;
- 3) **Rechercher une association entre au moins un sous-dosage** parmi la/les cure(s) d'AB **dans les premières 48 heures** du traitement d'une infection donnée et **l'absence d'amélioration clinique à 72 heures** de l'instauration d'une antibiothérapie (J3). La définition d'un sous-dosage est la même que celle utilisée pour l'objectif principal ;
- 4) Déterminer **la proportion** de patients exposés à **un surdosage** des principaux AB utilisés dans les premières 48h de traitement ;
- 5) Décrire **l'écologie microbienne** en PICU à La Réunion.

## Abstract

**Background:** Bacterial infections are a major cause of morbidity and mortality in adult and paediatric intensive care units (ICU and PICU). Patients in the ICU show a wide physiopathological variability, which, combined with growth and development in children from the PICU could disrupt antibiotic (AB) pharmacokinetics which could lead to difficulties reaching therapeutic targets. Furthermore, as AB doses are derived from studies in healthy subjects, the experts recommend routine AB therapy monitoring (TDM) in the ICU. The aim of this study is to define the proportion of patients exposed to at least one under-dosing of the main AB used in the first 48 hours of treatment. Secondary aims were to define the proportion of under-dosed AB courses, search for clinical and biological factors associated with under-dosing, search for an association between under-dosing and poor clinical outcome, define the proportion of patients exposed to overdosed ABs and describe the ward's microbiological ecology.

**Method:** A monocentric, prospective cohort study carried out over 2 years beginning in March 2022 in the PICU in Saint-Denis, La Réunion. Were included all patients under 18-years-old that were admitted to the PICU and started on a curative AB course with  $\beta$ -lactams, linezolid, vancomycin or aminoglycosides. We present here the first 4 months of the study

**Results:** Twenty-four patients were included, and 51 AB courses were analysed. Median age was 18 (1-192) months and pSOFA score was 3 (0-11). Twenty-one (87%) children were exposed to at least one under-dosed AB in the first 48 hours of treatment and 32 (62.8%) AB courses were below the pharmacokinetic target. Under-dosed patients had at initiation of the AB a significantly lower pSOFA score, lower temperature, less fluid resuscitation, were less often in sepsis or septic shock and were more often intubated at the beginning of treatment. We did not find an association between under-dosing and poor clinical outcome after 72 hours of treatment initiation ( $p=0.656$ ). Nine (37.5%) children were overdosed at least once in the first 48 hours of treatment. The bacterial ecology found matched that of our region, with a predominance of gram-negative bacilli (66%) and a quarter of bacteria with complex resistance profiles.

**Conclusions:** 87% of patients were exposed to under-dosing within the first 48 hours of initiation of AB. However, we did not demonstrate a relationship between under-dosing and lack of clinical improvement in a small sample. Therefore, the place of TDM in the PICU and ICU is still unclear. The continuation of the study over the next 20 months could help define its utility.

## **Introduction courte**

Les infections bactériennes sont pourvoyeuses d'une morbi-mortalité importante en réanimation et soins continus (ICU) (1,2). Au cours de leur séjour, 70% des patients hospitalisés en ICU bénéficient d'au moins une prescription d'antibiotique (AB), majorant la pression de sélection et le développement de résistances bactériennes. Chez l'enfant, la mortalité varie entre 5-25% et augmente en fonction de la gravité de l'infection (sepsis sévère et choc septique, bactérie multi résistante), du terrain sous-jacent (3,4). Ces infections représentent donc une problématique majeure de santé publique (3).

Les posologies des antibiotiques utilisées en réanimation adulte et pédiatrique sont des posologies dérivées d'études réalisées chez l'adulte volontaire sain, par extrapolation en fonction des paramètres anthropométriques (poids, taille, surface corporelle) (5,6). Or, il existe chez les patients hospitalisés en PICU plusieurs variations physiopathologiques perturbant la pharmacocinétique des AB (6–8,10–13) : d'une part, les modifications, caractéristiques des patients d'ICU, du volume de distribution des AB, (SRIS, phénomène de « fuite capillaire », perfusion, hypoalbuminémie et dénutrition.) et de leur clairance (phénomène d'hyperfiltration rénale, suppléance d'organe) ; d'autre part, les particularités de la population pédiatrique liées à la croissance et au développement d'organes pouvant avoir un impact significatif sur la pharmacocinétique des antibiotiques (maturation progressive des enzymes hépatiques et de la fonction rénale, modification des compartiments hydriques et lipidiques, comorbidités présentes dès le plus jeune âge).

Les PICU sont à ce titre des services préférentiellement concernés par le suivi thérapeutique des AB (STA) (14).

De nombreuses études ont montré des sous-dosages aux posologies usuelles en ICU et des recommandations internationales préconisent dorénavant le dosage plasmatique systématique des AB (STA) chez l'adulte (7,8). En PICU, bien que la littérature s'enrichisse progressivement avec des résultats similaires aux résultats chez l'adulte, aucune recommandation n'est établie au sujet du suivi thérapeutique des  $\beta$ -lactamines et du linézolide (posologie initiale, type d'administration, schéma de dose, monitoring, cible thérapeutique optimale) (6,19,20). Il existe des recommandations partielles (sepsis à SARM) sur le suivi thérapeutique de la vancomycine en pédiatrie (22). Depuis la mise au point française de 2011 sur le bon usage des aminosides

(qui n'était pas spécifique aux patients de réanimation mais concernait les services de médecine), aucune recommandation internationale n'a été publiée (23–27).

Malgré la mise en évidence de sous-dosages fréquents des AB en ICU, les données de la littérature ne permettent pas de conclure qu'un sous-dosage en AB est corrélé nécessairement à une évolution clinique moins favorable (5,29). En PICU et NICU, le bénéfice clinique d'un suivi précoce de l'antibiothérapie n'a pas été démontré (17,36).

C'est dans ce contexte que se justifie la réalisation de l'étude STAR-P.

L'objectif principal était de déterminer la **proportion de patients exposés à au moins un sous-dosage plasmatique** des principaux AB utilisés ( **$\beta$ -lactamines, linézolide, vancomycine, aminosides**) dans les **premières 48h** de traitement, chez l'ensemble des enfants hospitalisés dans le service de PICU du CHU Nord de la Réunion.

Les objectifs secondaires de cette étude étaient d'évaluer la **proportion de cures d'AB avec un sous-dosage** dans les 48 premières heures de traitement chez les patients inclus, d'identifier les **facteurs associés à un sous-dosage lors des 48 premières heures d'une cure d'AB**, de rechercher une **association entre au moins un sous-dosage** parmi la/les cure(s) d'AB **dans les premières 48 heures** du traitement d'une infection donnée **et l'absence d'amélioration clinique à 72 heures** de l'instauration d'une antibiothérapie (J3), de déterminer la proportion de cures d'AB avec **un surdosage** et de décrire **l'écologie microbienne** du service.

## Matériel et méthodes

### *Conception et cadre de l'étude*

STAR-P était une étude observationnelle, monocentrique de type cohorte prospective, réalisée sur 2 ans et débutée en mars 2022 dans le service de réanimation et soins continus pédiatriques (PICU) du centre hospitalo-universitaire nord de la Réunion (5 lits de réanimation et 7 lits de soins continus).

Nous avons présenté dans ce travail de thèse les premiers résultats de l'étude en cours sur la période allant du 14 mars 2022 au 31 juillet 2022.

### *Patients*

Tous les enfants hospitalisés dans le service de réanimation et soins continus pédiatriques du CHU Nord de La Réunion dont l'âge était inférieur à 18 ans au moment de l'inclusion, ayant débuté une antibiothérapie curative par  $\beta$ -lactamines, linézolide, vancomycine ou aminosides, pour lesquels une non-opposition a été recueillie oralement à la fois auprès d'un des responsables légaux de l'enfant et de l'enfant lui-même (si applicable), et bénéficiant d'une prise en charge par la Sécurité sociale ont été inclus.

Les patients sous antibiothérapie prophylactique ont été exclus.

### *Mesure des résultats et collecte des données*

- Critère d'évaluation principal

Un même patient pouvant avoir plusieurs cures d'antibiotiques concomitantes (au cours d'un même épisode infectieux) ou successives (au cours de plusieurs épisodes infectieux sur une même période d'hospitalisation), la proportion de sous-dosage(s) a été calculée en prenant le patient comme unité statistique.

Le dosage concernait les principaux AB utilisés dans le service :  $\beta$ -lactamines (amoxicilline, pipéracilline, céfépime, ceftazidime, méropénem), linézolide, vancomycine et aminosides (amikacine, gentamicine).

L'administration des AB a été définie dans le protocole de service (annexe 1) comme suit :

- Un schéma continu avec dose de charge injectée sur 30 minutes à 1 heure suivie d'une infusion continue pour les  $\beta$ -lactamines (excepté l'amoxicilline - acide clavulanique) et pour la vancomycine respectivement,
- Un schéma discontinu en 4 perfusions de 90 minutes pour l'amoxicilline - acide clavulanique, en 2 à 3 injections d'1 heure en fonction de l'âge pour le linézolide et en une injection unique sur 30 min pour les aminosides (amikacine et gentamicine).

Le rythme des prélèvements spécifiques de chaque AB a été soumis au protocole de service (annexe 1) pendant les premières 48h :

- Le dosage de la concentration plateau (C<sub>plat</sub>) pour les AB administrés en continu, réalisé 24h après le début de la cure pour les  $\beta$ -lactamines et 48h après pour la vancomycine,
- Le dosage de la concentration de pic (C<sub>max</sub>), 30 minutes après la fin de l'injection initiale pour les aminosides,
- Le dosage de la concentration résiduelle (C<sub>min</sub>), 1 heure avant l'injection suivante à 24 heures du début de traitement par linézolide et à 48 heures du début de traitement pour l'amoxicilline – acide clavulanique.

Le prélèvement sanguin s'effectuait au lit du patient par les infirmiers(ères) diplômé(e)s d'état. Les dosages des AB (1 à 5ml de sang sur tube d'hépariné), accompagnés d'un bon détaillé (mentionnant la dose quotidienne de l'AB ainsi que l'horaire du dosage) étaient techniqués par le laboratoire de biochimie local du CHU nord La Réunion (vancomycine et aminosides) et par le laboratoire du CHU de Toulouse ( $\beta$ -lactamines et linézolide).

Les méthodes de dosage différaient en fonction des classes d'AB : la méthode HPLC (high performance liquid chromatography) pour les  $\beta$ -lactamines et le linézolide, versus la méthode de dosage immunoturbidimétrique pour la vancomycine et les aminosides.

Pour mémoire, la méthode HPLC est une méthode qualitative et quantitative qui permet de séparer des constituants d'un mélange liquide.

Elle est couplée à une détection par spectrométrie de masse permettant d'établir un chromatogramme qui est le reflet des molécules présentes dans le mélange liquide, chaque pic correspondant à une molécule. L'aire sous la courbe du chromatogramme est proportionnelle à la concentration de la molécule identifiée. La quantification se fait par étalonnage interne à l'aide d'étalons deutérés (8). Les coefficients de variation sont inférieurs à 10% pour la totalité des AB. Chaque série est validée par des contrôles de qualité interne et le laboratoire est inscrit à une campagne d'évaluation externe de la qualité.

La méthode de dosage immunoturbidimétrique (immunoturbidimétrie homogène d'inhibition optimisée par l'emploi de particules, PETINIA) est une méthode reposant sur l'analyse de la compétition entre l'AB présent dans l'échantillon sanguin et celui recouvrant une microparticule, au sein d'un réactif d'anticorps anti-médicament testé. La vitesse d'absorbance de l'AB aux sites de liaison de l'anticorps anti-AB est inversement proportionnelle à celle de la concentration en vancomycine ou aminosides. Cette méthode fait partie de celles recommandées pour le dosage des aminosides et de la vancomycine (8,46).

Le sous-dosage était défini comme une mesure de la concentration plasmatique en dessous de la concentration thérapeutique optimale (CTO). Pour chaque classe d'AB, une cible de CTO de l'antibiothérapie probabiliste était déterminée dans le protocole du service (annexe 1) selon les définitions les plus couramment utilisées dans la littérature, quel que soit le site de l'infection (7,8,20,22,23,30,47-60).

**Pour les  $\beta$ -lactamines et la vancomycine administrées en continu :**

- La CTO de l'**amoxicilline** était définie par une concentration plasmatique de plateau d'amoxicilline comprise entre 40-80 mg/L,
- La CTO de la **pipéracilline** et de la **pipéracilline-tazobactam** était définie par une concentration plasmatique de plateau de pipéracilline comprise entre 80-160 mg/L,
- La CTO du **céfépime** était définie par une concentration plasmatique de plateau comprise entre 5-35 mg/L,
- La CTO de la **ceftazidime** était définie par une concentration plasmatique de plateau comprise entre 35- 80 mg/L,
- La CTO du **méropénèm** était définie par une concentration plasmatique de plateau comprise entre 8- 16 mg/L,
- La CTO de la **vancomycine** était définie par une concentration plasmatique de plateau comprise entre 20 et 30 mg/l.

### **Pour les AB administrés en discontinu :**

- La CTO de l'**amoxicilline** lorsqu'elle est administrée en association avec l'**acide clavulanique**, était définie par une concentration résiduelle en amoxicilline (une heure avant l'injection suivante) entre 40-80 mg/L,
- La CTO du **linézolide** était définie par une concentration résiduelle (une heure avant l'injection suivante) entre 2 et 7mg/L,
- La CTO des **aminosides** au pic (30 minutes après la fin de l'injection) était définie par une concentration entre 60 et 80mg/l pour l'amikacine et entre 30 et 40mg/l pour la gentamicine.

- **Critères d'évaluation secondaires**

1) Evaluer **la proportion de cures d'AB avec un sous-dosage** dans les 48 premières heures de traitement chez les patients inclus.

L'unité statistique ici était la cure d'AB. Elle correspondait au traitement antibactérien par une même molécule sur plusieurs jours consécutifs pour une infection donnée. En cas de changement d'AB (pour inefficacité), le nouvel AB était également évalué. En cas de cures successives (pour des infections différentes) ou d'utilisation concomitante de plusieurs AB, chacun des AB était évalué en tant que cure distincte d'AB. Le dénominateur pour le calcul de la proportion était l'ensemble des cures incluant toutes les molécules d'AB, puis l'ensemble des cures pour chacune des différentes molécules.

Nous avons ensuite distingué parmi les cures sous-dosées, celles qui avaient été prescrites selon le protocole de service et celles pour lesquelles le protocole de service n'avait pas été suivi. Nous avons calculé un pourcentage d'écart entre la concentration plasmatique des AB prescrits (d'une part, selon le protocole et d'autre part, hors protocole) et la CTO (en prenant la valeur minimale de la fenêtre thérapeutique).

2) Identifier les **facteurs associés à un sous-dosage lors des 48 premières heures d'une cure d'AB.**

Les facteurs cliniques pouvant être associés à un sous-dosage ont été recueillis à H24 : sexe, âge, poids, taille, IMC, calcul de la surface corporelle en m<sup>2</sup>, score pSOFA, la présence de fièvre définie par une température > 38.5 °C, présence d'une oligurie définie par une diurèse

(<0,5ml/kg/h), nécessité de remplissage vasculaire >20ml/kg, traitements par inotropes et /ou vasopresseurs, présence d'une brûlure et si oui évaluation de la surface corporelle brûlée (en m<sup>2</sup> de surface corporelle), présence d'un 3<sup>ème</sup> secteur (ascite, épanchement pleural), ventilation non invasive et/ou invasive, suppléance d'organes (épuration extra-rénale ou assistance circulatoire), présence d'un sepsis sévère (infection avec dysfonction d'organe, cardio-vasculaire ou autre) ou d'un choc septique (infection grave avec défaillance cardio-vasculaire) (2,61,62).

Nous avons également recueilli les paramètres biologiques à H24 : taux de créatinine, présence d'une insuffisance rénale modérée (DFG < 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> selon la formule de Schwartz), ou d'une hyperfiltration (DFG > 120 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), présence d'une hypoalbuminémie < 25g/L, d'une cytolyse hépatique avec ASAT (Aspartate aminotransférase) et /ou ALAT (Alanine aminotransférase) >500UI/L (seuil défini par Santé publique France pour déclarer les cas d'hépatite aigüe grave sans étiologie de l'enfant), taux de facteur V, présence d'une hyperleucocytose > 20G/l, d'une acidose avec pH < 7.35, d'une hyperlactatémie avec lactate > 2 mmol/l, d'une élévation de la CRP ≥100 mg/L (63,64).

3) Rechercher **une association** entre au moins **un sous-dosage** parmi la/les cure(s) d'AB dans les premières 48 heures du traitement d'une infection donnée et **l'absence d'amélioration** clinique à 72 heures de l'instauration d'une antibiothérapie (J3).

La définition d'un sous-dosage était la même que celle utilisée pour l'objectif principal.

L'amélioration clinique (dont la définition était basée sur une revue de la littérature) était définie par la présence **d'au moins deux des trois critères** suivants évalués à J3, en comparaison aux valeurs de J1 (correspondant aux 24 premières heures après l'introduction de l'AB) (65) :

- Une apyrexie définie par une température ≤ 37.8°C (66),
- Une amélioration des marqueurs biologiques correspondant à une diminution de la C-reactive protein (CRP) (2,67,68), du lactate et des leucocytes (69),
- Une diminution du score de pSOFA (62).

4) Déterminer la **proportion de patients exposés à au moins un surdosage** des principaux AB utilisés dans les premières 48h de traitement. Un surdosage était défini comme une concentration plasmatique supérieure à la CTO. L'unité statistique était le patient.

5) Décrire l'**écologie microbienne de notre service**. L'ensemble des bactéries responsables d'infection chez les patients inclus dans l'étude ainsi que leur profil de résistance ont été recueillis et analysés.

### *Analyse statistique*

Les analyses statistiques ont été réalisées en collaboration avec le service de Santé Publique et Soutien à la recherche du CHU de La Réunion. Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été documentées, les variables qualitatives décrites en termes d'effectif et de pourcentage et, les variables quantitatives décrites en termes d'effectif, de médiane et d'étendue. Dans le cadre d'une recherche d'inférence, le seuil de signification statistique était de 5 % et l'hypothèse alternative formulée en situation bilatérale. Une correction de Bonferroni a été appliquée lors de comparaisons multiples.

Nous avons déterminé la proportion de patients exposés à au moins un prélèvement en dessous du seuil de CTO durant toute la durée de la (ou des) cure(s) d'AB au cours de leur hospitalisation dans le service. Cette proportion a été exprimée avec son intervalle de confiance à 95% (IC95%) déterminé selon la méthode de Clopper-Pearson.

La proportion de cures d'AB avec au moins un évènement « sous-dosage » chez les patients inclus au cours de leur hospitalisation en PICU s'est faite selon les mêmes modalités que le critère d'évaluation principal à la différence que l'unité statistique était représentée par une cure d'AB et non pas par un patient. Cette proportion était exprimée avec son intervalle de confiance à 95% (IC95%) déterminé selon la méthode de Clopper-Pearson.

Pour la recherche d'une relation entre sous-dosage et absence d'amélioration clinique, nous avons réalisé une comparaison entre les valeurs des variables (pSOFA, leucocytes, lactate, température et CRP) de J1 et de J3.

La proportion de patients exposés à au moins un surdosage des principaux AB utilisés a été réalisée selon les mêmes modalités que pour l'analyse du critère du jugement principal (sous-dosage).

L'écologie microbienne en PICU à La Réunion a été décrite grâce à un calcul des prévalences et de leurs intervalles de confiance.

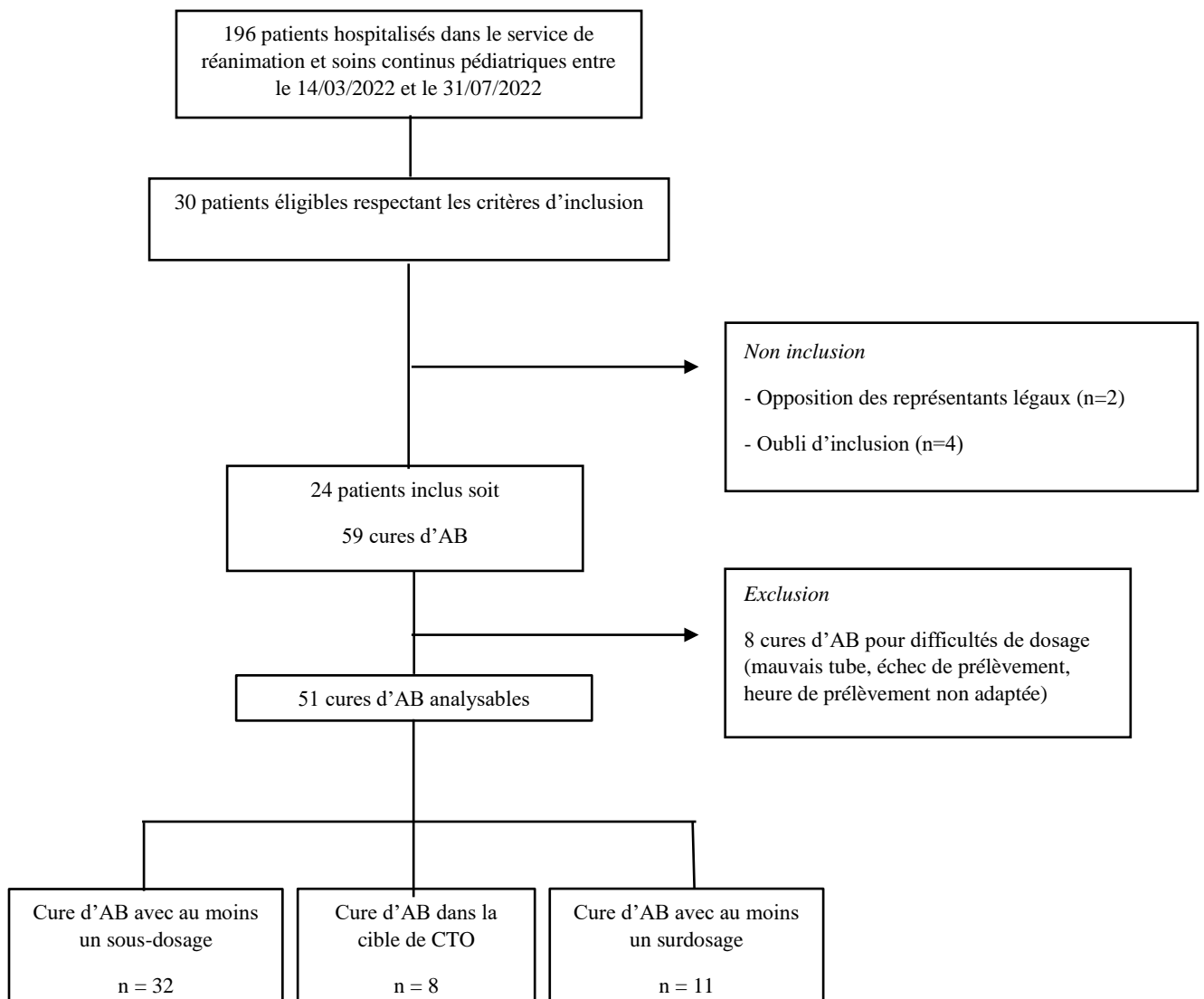
Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide des logiciels Stata (version 13.1, Stat corp., Tex, USA) ou SAS (version 9.4 SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## *Ethique*

La mise en place de cette étude a été validée et coordonnée par le département de recherche clinique et d'innovation du CHU de La Réunion. L'étude a été approuvée par « le comité de protection de personnes ouest II » (Numéro SI : 22.00400.000063. Numéro national : 2022-A00274-39). Les données ont été collectées et analysées après avoir reçu le consentement oral de l'enfant et de ses deux parents ou tuteurs légaux. L'étude a été menée conformément à la déclaration d'Helsinki sur la recherche en santé humaine.

## Résultats

Durant la période allant du 14/03/2022 au 31/07/2022, 30 patients ont bénéficié d'une antibiothérapie curative. Seuls **24 patients ont finalement été inclus** dans l'étude en raison d'opposition des représentants légaux ou d'oubli d'inclusion (Figure 1). Le nombre de cure d'AB réalisées chez ces 24 patients inclus étaient de 59. Seules 51 ont pu être analysées suites à des difficultés de dosage sur 8 cures (mauvais tube, échec de prélèvement, heure de prélèvement non adaptée).



**Figure 1. Flow chart**

### **Description de la population**

La médiane d'âge des patients à l'inclusion était de 18 (1-192) mois, avec une prédominance de filles (n=13, 54.2%). Un seul de nos patients était en surpoids (avec un IMC à 26.4 kg/m<sup>2</sup>) et 13 (54.1%) présentait un IMC<17kg/m<sup>2</sup>. Les motifs d'hospitalisation étaient essentiellement représentés par les défaillances respiratoire 12 (50%,) et cardio-circulatoire 8 (33.3%). Le mode d'admission préférentiel était majoritairement via les urgences 11 (45.8%). Le tiers des patients était ventilé mécaniquement pour une durée de 10 (1-37) jours. La durée d'hospitalisation en PICU était de 19 (1-72) jours. Aucun de nos patients n'a bénéficié d'assistance extra corporelle ou de dialyse sur cette période d'inclusion et 2 patients sont décédés au cours de leur séjour en PICU (tableau 1).

**Tableau 1. Caractéristiques à l'inclusion de la population étudiée (n = 24)**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Médiane (écart-type) or n (%)</b>
<b>Age (mois)</b>	18 (1-192)
<b>Homme / Femme</b>	H 11 (45.8) /F 13 (54.2)
<b>Poids (kg)</b>	12 (2.2-58)
<b>Surface corporelle (m<sup>2</sup>)</b>	0.5 (0.1-1.6)
<b>Pathologies chroniques</b>	
Insuffisance respiratoire	4 (16.7)
Insuffisance rénale	0 (0)
Insuffisance cardiaque	5 (20.8)
Insuffisance hépatique	1 (4.1)
Hémopathie/cancer	2 (8.3)
Prématurité	3 (12.5)
Pathologie digestive	1 (4.2)
Immunodépression	1 (4.2)
<b>Motifs d'hospitalisation</b>	
Respiratoire	12 (50)
Rénal	3 (12.5)
Cardio-circulatoire	8 (33.3)
Chirurgie urgente	3 (12.5)
Hépatique	0(0)
Neurologique	0(0)
Autres (cancer, sepsis, brûlure...)	4 (16.7)
<b>Modes d'entrée</b>	
Urgence/Domicile	11 (45.8)
Pédiatrie générale *	3 (12.5)
Réanimation **	6 (25)
Chirurgie	3 (14)
<b>Ventilation invasive</b>	8 (33.3)
<b>Durée de ventilation invasive (en jours)</b>	10 (1-37)
<b>Durée d'hospitalisation en PICU (en jours)</b>	19 (1-72)
<b>Décès</b>	2(8.3)

\* : pédiatrie générale de Saint-Denis de La Réunion, pédiatrie générale de Mayotte

\*\* : réanimation néonatale et réanimation des cardiopathies congénitales de Saint Denis de La Réunion, réanimation polyvalente de Mayotte

### ***Proportion de patients exposés à au moins un sous-dosage plasmatique d'AB***

Dans notre service de PICU, 21 (87%) patients étaient exposés, pendant leur séjour, à au moins un sous-dosage plasmatique en AB au cours des 48 premières heures de traitement.

### ***Description des cures d'AB***

Au total, 51 cures d'AB ont été analysées dont 20 (39.2 %) d'entre elles étaient instaurées pour un sepsis sévère ou un choc septique (Tableau 2). A la mise sous antibiothérapie, les patients présentaient les caractéristiques suivantes : un pSOFA de 3 (0-11), une CRP de 117 (11-459) mg/L, un taux de leucocytes de 14.9 (2.2-30.9) G/L, et une température de 38.7 (35.4-41) C°. Les  $\beta$ -lactamines ont été utilisées dans 28 (54.9%) cures d'AB (dont 12 (23.5%) de pipéracilline-tazobactam, 7 (13.7%) d'amoxicilline-acide clavulanique, 5 (9.8%) de méropénem, 2 (4.2%) de céfépime, 1(2%) d'amoxicilline, 1(2%) de céftazidime). Les aminosides ont représenté 13 (25.5%) cures d'AB (dont 8 (15.7%) d'amikacine et 5 (9.8%) de gentamicine), la vancomycine 7 (13.7%) cures et le linézolide 3 (5.9%) cures. Le protocole du service a été appliqué pour 39 (76.5%) cures d'AB.

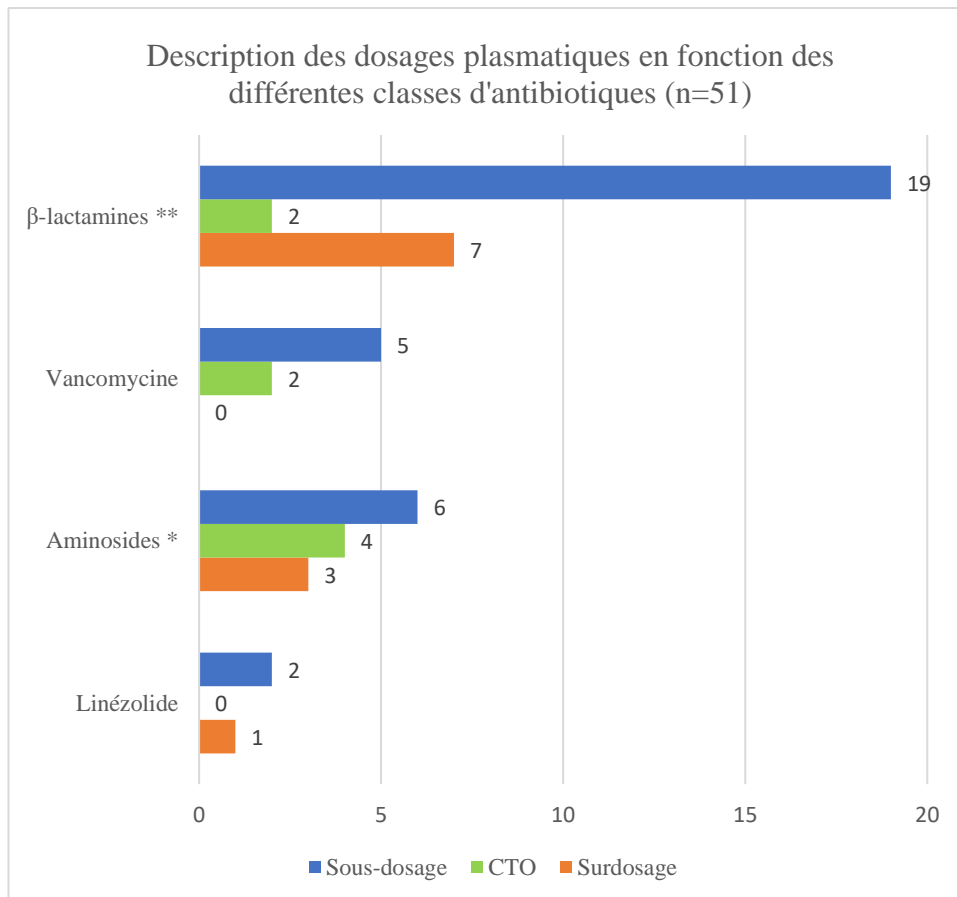
### ***Proportion de cures d'AB sous-dosées***

Parmi les 51 cures d'AB analysées, 32 (62.8%) présentaient une concentration plasmatique en AB inférieure à la CTO. La description des sous-dosages plasmatiques selon les différentes classes d'AB était la suivante (Figure 2) :

- 19 sur 28 (67.8%) cures de  $\beta$ -lactamines dont la totalité des cures d'amoxicilline-acide clavulanique,
- 5 sur 7 (71.4%) cures de vancomycine,
- 6 sur 13 (46.2%) cures d'aminosides,
- 2 sur 3 (66.6%) cures de linézolide.

Cinquante-six virgule quatre pour cent des cures réalisées selon le protocole étaient sous-dosées contre 83.3% des cures hors protocole ( $p = 0.171$ ).

Parmi l'ensemble des cures sous-dosées, une différence de 56 (1-99) % était retrouvée entre la valeur de concentration plasmatique mesurée et la valeur de CTO minimale. Lorsque les cures étaient réalisées selon le protocole de service, la différence était de 54 (1-96) % alors qu'elle était de 88 (10-99) % lorsque les cures étaient réalisées hors protocole de service ( $p=0.021$ ).



\* : amikacine, gentamicine

\*\* : amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, pipéracilline, pipéracilline-tazobactam, ceftazidime, céfépime, méropénèm

**Figure 2. Description des dosages plasmatiques en fonction des différentes classes d'antibiotiques**

### **Facteurs associés à un sous-dosage d'AB**

Les caractéristiques clinico-biologiques de la population à l'instauration des AB ont été présentées et analysées en fonction de la présence ou non d'un sous-dosage (Tableau 2, Figure 3). Les patients dont les cures d'AB étaient sous-dosées présentaient certaines caractéristiques initiales significativement différentes de ceux dont les cures n'étaient pas sous-dosées :

- un pSOFA inférieur, de 4 (0-11) versus 2 (0-10) (p=0.028),
- des températures moins élevées, de 39.1 (35.4-41) °C versus 38.5 (35.4-40) °C (p=0.011),
- une moindre prévalence de sepsis sévère ou choc septique, de 8 (25.0 %) versus 12 (63.2%) (p <0.001),
- un besoin de remplissage vasculaire moins important, de 1(3%) versus 8(44.4%) (p=0.001),
- une prévalence supérieure de ventilation invasive, de 20 (62.5%) versus 6 (31.6%) (p=0.033).

**Tableau 2. Caractéristiques de la population à l'instauration des AB en fonction de la présence ou non d'un sous-dosage**

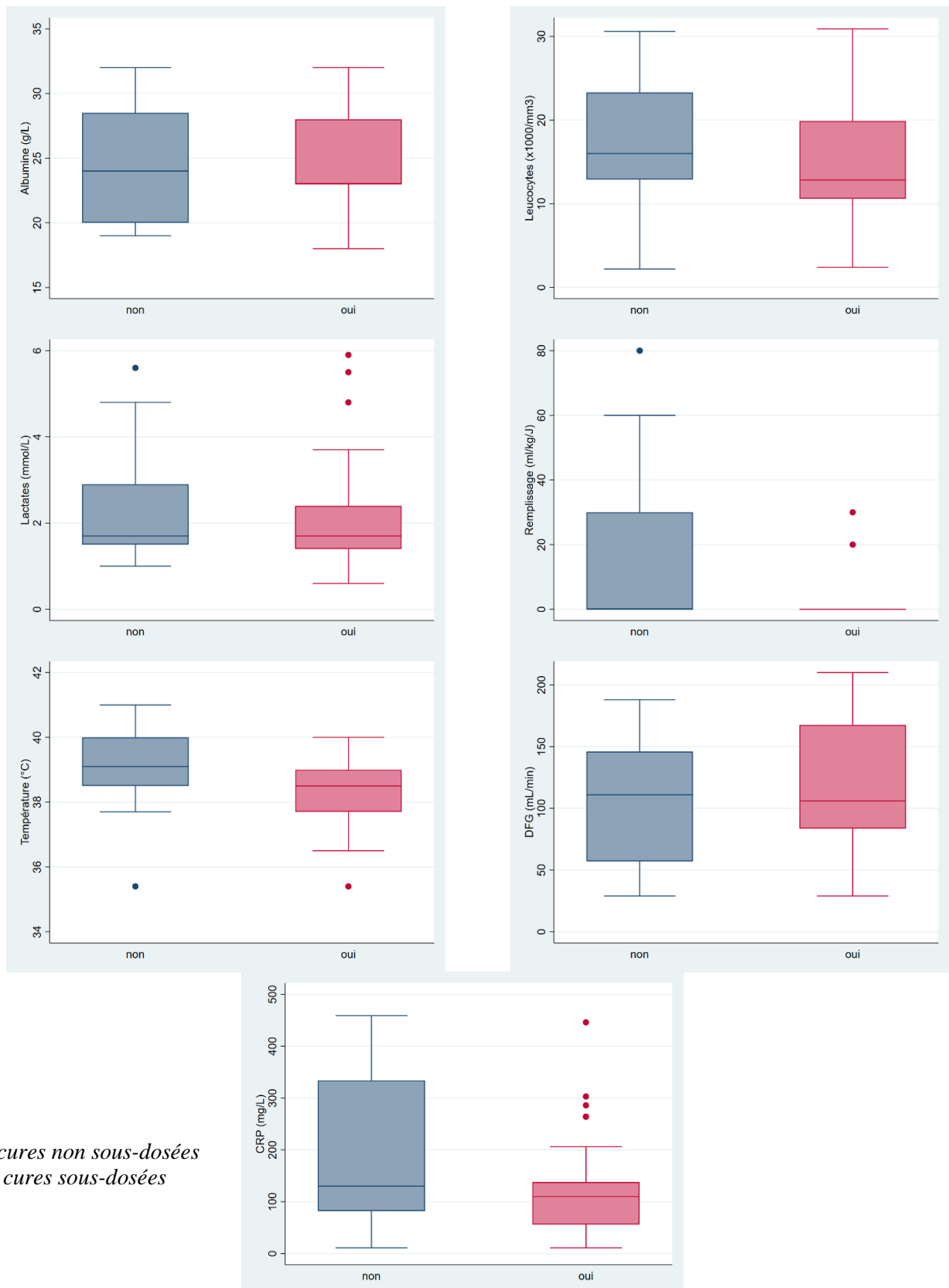
	Nombre de cures <b>n =51</b>	Absence de sous-dosage <b>n = 19 (37.3%)</b>	Présence de sous-dosage <b>n = 32 (62.8%)</b>	<b>p</b>	DM *
<b>pSOFA</b>	3 (0-11)	4 (0-11)	2 (0-10)	<b>0.028</b>	1
<b>Selon protocole</b>	39 (76.4)	17 (89.4)	22(68.7)	0.171	0
<b>Paramètres infectieux</b>					
T > 38.5 °C	31 (62.0)	15 (79.0)	16 (51.6)	0.053	1
Sepsis et Choc septique	20 (39.2)	12 (63.2)	8 (25.0)	<b>0.007</b>	0
<b>Infection</b>					
Communautaire	16 (34.0)	4 (22.2)	12 (41.4)	0.178	4
Nosocomiale	31 (66.0)	14 (77.8)	17 (58.6)	0.178	4
Bactériémie sur cathéter	5 (12.8)	3 (18.8)	2 (8.7)	0.631	12
Pneumopathie	21 (53.9)	11 (68.8)	10 (43.4)	0.119	12
Urinaire	4 (10.3)	2 (12.5)	2 (8.7)	1	12
Endocardite infectieuse	2 (5.1)	0	2 (8.7)	0.503	12
Non documentée	12 (23.5)	3 (15.8)	9 (28.1)	0.497	12
<b>Paramètres ventilatoires</b>					
Ventilation invasive ou non invasive	36 (70.6)	15 (79.0)	21 (65.6)	0.360	0
Ventilation invasive seule	26 (51.0)	6 (31.6)	20 (62.5)	<b>0.033</b>	0
Durée de ventilation invasive (jours)	19 (1-37)	19 (4-37)	15 (1-37)	0.781	0
<b>Paramètres hémodynamiques</b>					
Oligurie	0	0	0	NA	24
Remplissage ≥ 20ml/kg	9 (17.6)	8 (44.4)	1 (3.0)	<b>0.001</b>	1
Amines ou vasopresseurs**	11 (21.6)	6 (31.6)	5 (15.6)	0.291	0
<b>Présence d'un 3<sup>ème</sup> secteur</b>	9 (17.7)	5 (26.3)	4 (12.5)	0.266	0
<b>Paramètres biologiques ***</b>					
Lactate >2 (mmol/l)	19 (37.2)	8 (42.1)	11 (42)	0.989	6
pH < 7.35	21 (55.3)	9 (56.3)	12 (54.5)	0.917	13
CRP> 100 mg/L	30 (62.5)	12 (63.2)	18 (62.1)	0.939	3
Leucocytes > 20 G/L	12 (27 .3)	6 (33.3)	6 (23.1)	0.506	7
Plaquettes (G/L)	275 (48-663)	235 (65-483)	320 (48-663)	0.504	7
Urée (mmol/L)	3.2 (1.4-17)	6 (1.4-17)	3.1 (1.4-17)	0.455	6
Créatinine (µmol/L)	25 (13-109)	30 (16-109)	24.5 (13-109)	0.197	6
DFG < 60 ml/min	9 (20.9)	6 (31.6)	3 (12.5)	0.153	8
DFG > 120 ml/min	16 (37.2)	8 (42.1)	8 (33.3)	0.555	8
Albumine < 25g/L	9 (50)	4 (50)	5 (50)	1	33
AST ou ALT > 500 UI/L	4 (16.7)	3 (25.0)	1 (8.3)	0.59	27
<b>Durée d'hospitalisation en PICU (jours)</b>	19 (1-72)	40 (3-72)	11.5 (1-72)	0.129	2
<b>Décès</b>	8 (16.3)	5 (27.8)	3 (9.7)	0.124	1

Médiane (écart type) et n (%). Tous les pourcentages ont été calculés sur les données disponibles

\* DM : données manquantes totale en fonction de chaque variable

\*\* : noradrénaline, dobutamine, adrénaline, milrinone

\*\*\* : CRP : C-reactive protein, DFG : débit de filtration glomérulaire, AST : aspartate aminotransférase, ALT : alanine aminotransférase



\* non : cures non sous-dosées  
 \*\* oui : cures sous-dosées

**Figure 3. Caractéristiques de la population à l'instauration des AB en fonction de la présence ou non d'un sous-dosage (diagramme de quartiles)**

### ***Association entre au moins un sous-dosage et une absence d'amélioration clinique à 72 heures de l'instauration d'AB***

Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence d'association entre la présence d'au moins un sous-dosage en AB et une absence d'amélioration clinique à H72 de l'initiation de l'antibiothérapie (p=0.656). Parmi les 32 cures d'AB sous-dosées, 10 (31%) étaient associées à une absence d'amélioration clinique chez les patients versus 4 (21%) cures parmi les 19 cures d'AB non sous-dosées.

L'évolution des critères définissant l'amélioration clinique entre l'introduction des AB (J1) et H72 (J3) est présentée dans le Tableau 3. Aucune variation significative de ces paramètres n'a été relevée; une tendance de la température à une diminution plus importante en l'absence de sous-dosage a été observée -1.4 (-3.5 ;2.2) C° versus -0.7 (-3.6 ;2.2) C°.

***Tableau 3. Evolution des paramètres définissant l'amélioration clinique entre J1 et J3***

	<b>Nombre de cures n =51</b>	<b>Absence de sous-dosage n = 19 (37.3%)</b>	<b>Présence de sous- dosage n = 32 (62.8%)</b>	<b>p</b>
$\Delta^*$ pSOFA	0 (-6 ;3)	0 (-4 ;3)	0 (-6 ;3)	0.847
$\Delta$ T° (C°)	-1.2 (-3.6 ;2.2)	-1.4 (-3.5 ;2.2)	-0.7 (-3.6 ;2.2)	0.074
$\Delta$ Leucocytes (10 <sup>9</sup> /L)	-3.7 (-18.9 ;12.4)	-7.5 (-18.9 ;6.3)	-3.5 (-18.9 ;12.4)	0.359
$\Delta$ Lactate (mmol/L)	-0.3 (-5.9 ;2.6)	-0.3 (-4.3 ; 2.6)	-0.45 (-5.9 ;2.6)	0.260
$\Delta$ CRP (mg/L)	-14 (-165;137)	-8.4 (-165 ; 64)	-16.5 (-159;137)	0.539

\*  $\Delta$  : variation entre J1 et J3

### ***Proportion de patients exposés à au moins un surdosage plasmatique d'AB***

Dans notre service de PICU, 9 (37.5%) des patients étaient exposés, pendant leur séjour, à au moins un surdosage plasmatique en AB au cours des 48 premières heures de traitement.

Parmi les 51 cures d'AB analysées, 11 (21.6%) présentaient une concentration plasmatique en AB supérieure à la CTO. La description des surdosages plasmatiques selon les différentes classes d'AB était la suivante (Figure2) :

- 7 sur 28 (25%) cures de  $\beta$ -lactamines
- 3 sur 13 (23%) cures d'aminosides pour la Cmax et 4 sur 11 (33.3%) pour la Cmin,
- 1 sur 3 (33.3%) cures de linézolide.

Aucune des cures d'amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique ou vancomycine n'a présenté de surdosage.

### ***Ecologie bactérienne***

Chez 9 patients sur 24, aucune bactérie n'a pu être identifiée. Concernant les 15 autres patients, 10 bactéries différentes ont été retrouvées sur 24 prélèvements : *Pseudomonas Aeruginosa* (n=4), *Klebsiella pneumoniae variicola* (n=4), *Enterobacter cloacae complexe* (n=3), *Enterococcus faecalis* (n=3), *Staphylococcus aureus* (n=3), *Acinetobacter Baumanii* (n=2), *Escherichia coli* (n=2), *Proteus mirabilis* (n=1), *Haemophilus influenzae* (n=1), *Streptococcus pneumoniae* (n=1). Les bactéries issues de 18 (75%) prélèvements étaient sensibles aux AB tandis que celles issues de 6 (25%) autres prélèvements avaient des profils de résistance plus complexes :

- *Klebsiella pneumoniae variicola* (n=3), et *Enterobacter cloacae complexe* (n=1) porteurs d'une  $\beta$ -lactamase à spectre élargi,
- *Acinetobacter Baumanii* (n=1) multi-résistant,
- *Staphylococcus aureus* (n=1) résistant à la méthicilline.

## Discussion

### ***Rappel des résultats***

Notre étude, réalisée sur 2 ans en PICU au CHU Nord de La Réunion, concernait le dosage des antibiotiques les plus couramment utilisées ( $\beta$ -lactamines, linézolide, vancomycine, aminosides). Dans le recueil préliminaire réalisé de mars à juillet 2022, nous avons pu analyser 24 patients et 51 cures d'antibiotiques. Pendant leur séjour, 21 (87%) patients étaient exposés à au moins un sous-dosage plasmatique en AB au cours des 48 premières heures de traitement. De plus, 32 (62.8%) cures présentaient une concentration plasmatique en AB inférieure à la CTO, notamment la totalité des cures d'amoxicilline-acide clavulanique. Certains facteurs clinico-biologiques ont été significativement associés à la présence d'un sous-dosage d'AB, tels qu'un pSOFA inférieur ( $p=0.028$ ), une moindre prévalence de sepsis sévère ou choc septique ( $p < 0.001$ ), un besoin de remplissage moins important ( $p=0.001$ ), et une prévalence plus élevée de ventilation invasive ( $p=0.033$ ). Par ailleurs, cette étude n'a pas permis de mettre en évidence d'association entre la présence d'au moins un sous-dosage en AB et une absence d'amélioration clinique à H72 de l'initiation de l'antibiothérapie ( $p=0.656$ ). Pendant leur séjour, 9 (37.5%) patients étaient exposés, à au moins un surdosage plasmatique en AB au cours des 48 premières heures de traitement. L'écologie bactérienne classique de notre région SWIO était retrouvée dans les prélèvements avec une prédominance de bacilles gram négatifs (66%) et un quart de bactéries avec profil de résistance plus complexe.

### ***Forte prévalence de sous-dosages plasmatiques en AB***

Au total, dans notre étude, 87% des patients et 62.8% des cures présentaient au moins un sous-dosage plasmatique en AB au cours des 48 premières heures de traitement.

Ces résultats préliminaires sont issus d'un faible nombre de patients et de cures, cependant ils ont une importance majeure. En effet, notre protocole de service a été réalisé selon les recommandations récentes du sujet. Il propose les posologies maximales de la littérature pour chacun des AB et les meilleures conditions d'administration selon les données pharmacocinétiques de chaque AB, afin de limiter au maximum les sous-dosages plasmatiques qui pourraient être délétères à court terme pour les patients de soins intensifs.

Bien que ce protocole n'ait pas été appliqué pour 23.5% des cures d'AB, probablement en raison d'initiation des AB par les services d'amont n'ayant pas les mêmes pratiques (absence de dose de charge, absence d'administration en continu, dose moins importante), 56.4% des cures réalisées selon le protocole étaient sous-dosées contre 83.3% des cures hors protocole.

Le sous-dosage observé pour les cures selon protocole présentait un pourcentage d'écart entre la concentration plasmatique mesurée et la concentration plasmatique attendue significativement moindre que le sous-dosage observé lors des cures réalisées hors protocole ( $p = 0.021$ ). Ces 2 résultats montrent la nécessité d'instaurer un protocole d'administration des AB en PICU, qui préconiserait au moins les posologies maximales de la littérature.

En s'intéressant plus précisément à chacune des différentes classes d'AB, nous avons retrouvé des résultats proches des nôtres dans la littérature. Ainsi, 67.8% des cures de  $\beta$ -lactamines étaient sous-dosées, ce qui est comparable à l'étude prospective en PICU de Chosidow et al, avec 64.9% de sous-dosages (28). En ICU, l'administration continue des  $\beta$ -lactamines est associée à une amélioration clinique par rapport à l'injection en discontinu (47–49). Or, la stabilité à température ambiante de l'association de l'acide clavulanique à l'amoxicilline ne permet pas son administration en continu. Cette notion pourrait expliquer que, dans notre étude, la totalité des cures d'amoxicilline-acide clavulanique (seule  $\beta$ -lactamine administrée en discontinu) était sous-dosée. La méta analyse de Keij et al qui étudie 18 articles traitant de la pharmacocinétique de l'association amoxicilline-acide clavulanique (administration per os ou IV) conclut à une grande variabilité des Cmax, d'autant plus prononcée dans la population pédiatrique. D'importantes lacunes dans les connaissances subsistent, à la fois concernant l'explication spécifique de cette variabilité mais également concernant la cible de CTO à atteindre (70). L'étude de Cock et al réalisée en PICU décrit des CTO atteintes à 66% lorsque l'amoxicilline-acide clavulanique était prescrit à 25mg/kg/6h et à 96% lorsqu'il était prescrit à 25 mg/kg/4h (71). Ainsi, pour les molécules ayant une stabilité diminuée une perfusion longue (jusqu'à 2 heures) et un rapprochement des perfusions (6 perfusions par 24h) permettrait une augmentation du temps au-dessus de la CMI par rapport au schéma standard (71–74). Plus récemment, une étude analysant la stabilité de l'amoxicilline - acide clavulanique note que la stabilité de celui-ci se situe respectivement entre 5.9 dans du Ringer Lactate et 8.8 heures dans du NaCl 0.9% à température ambiante. Cette étude permettrait de reconsidérer la question de la perfusions prolongée (plusieurs heures) comme stratégie thérapeutique pour cette molécule permettant d'obtenir des temps au-dessus de la CMI plus important et de réduire les sous dosages (72).

Concernant la vancomycine, selon les recommandations actuelles, notre protocole préconisait l'injection d'une dose de charge suivie d'une administration en continu permettant d'atteindre plus rapidement les objectifs de CTO et diminuant le risque de toxicité rénale (22,75). Comparés à la littérature, nos résultats retrouvaient pourtant une prévalence supérieure de sous-

dosages (71.4% de nos cures versus 58% dans l'étude en PICU d'Avedissian et al) et un moindre pourcentage de dosages dans les objectifs de CTO (20% dans notre étude versus 30% dans l'étude en NICU et PICU de Sosnin et al) aux mêmes posologies (31,76).

Par ailleurs, 46.2% de nos Cmax en aminosides étaient sous-dosées, ce qui était légèrement supérieur aux 32% retrouvés dans l'étude internationale (59 ICUs) de Roger et al (16). A contrario, dans notre recueil, les cures d'amikacine étaient moins fréquemment sous-dosées (25 %) que dans une étude rétrospective réalisée dans 2 PICU métropolitaines (70%), et ce malgré de mêmes posologies d'amikacine (30mg/kg). Cette différence pourrait en partie s'expliquer par la présence de patients plus graves avec une médiane de PELOD à 6, 1 des patient sous ECMO et 6 sous épuration extra-rénale (EER) (33). Le faible nombre de cures de vancomycine (n=7) et d'aminosides (n=13) nous permettrait également d'expliquer ce manque de cohérence avec la littérature.

De même, le faible nombre de cures de linézolide (n=3) dans notre étude rend difficile toute interprétation des résultats (66.6% de cures sous-dosées). Cependant, l'âge des 2 patients présentant un sous-dosage en linézolide était inférieur à 12 ans, ce qui semble cohérent avec la méta-analyse de Jungbluth et al, qui rapporte un temps d'exposition plus faible, secondaire à la clairance augmentée dans cette tranche d'âge (30).

### ***Facteurs associés aux sous-dosages***

Dans notre travail, les patients dont les cures d'AB étaient sous-dosées présentaient certaines caractéristiques initiales significativement différentes de ceux dont les cures n'étaient pas sous-dosées. Le score de gravité à l'instauration des AB (pSOFA), la fièvre, la prévalence de sepsis sévère ou choc septique, et le besoin de remplissage vasculaire étaient moindres pour les patients dont les cures étaient sous-dosées. L'ensemble de ces résultats ne nous semble pas cohérent. La seule caractéristique significativement associée à un sous-dosage était la ventilation invasive. Ce résultat est discutable mais nous semblerait cliniquement envisageable ; en effet, la ventilation invasive s'intègre le plus souvent à un état précaire chez les patients de PICU (surcharge, hypoalbuminémie...) mais sans influencer directement la pharmacocinétique des AB en faveur d'un sous-dosage.

Cette absence globale de résultats pertinents s'expliquerait probablement par le manque de puissance de notre étude (faible nombre de cures lié au fait que ce travail est un travail préliminaire, et grand nombre de données manquantes en raison du cadre de cette étude observationnelle qui n'exige pas de prélèvements sanguins supplémentaires).

Les facteurs associés à un sous-dosage, habituellement retrouvés dans la littérature, sont les suivants : l'hypoalbuminémie, le phénomène d'hyperfiltration rénale, la surface cutanée brûlée le poids ainsi que les techniques de suppléance d'organes.

- L'hypoalbuminémie est souvent associée à un sous-dosage plasmatique des AB, par son influence sur la fraction libre de la molécule, rendant ainsi sa concentration plasmatique aléatoire. Ainsi, les recommandations actuelles de la SFAR suggèrent un dosage de l'albumine avant l'introduction d'une antibiothérapie par  $\beta$ -lactamines (7). Or, dans notre étude, 50% des cures étaient associées à une hypoalbuminémie sans association significative avec la présence ou non d'un sous-dosage en AB ( $p=1$ ). La prépondérance de données manquantes sur ce paramètre (taux d'albumine) était majeure (32 cures sur 51), ce qui pourrait expliquer que nous n'ayons pas pu relever de significativité.

- La fonction rénale est également essentielle à la clairance de la plupart des AB (8,54,71,77,78). Alors qu'une insuffisance rénale entrainerait un surdosage, le phénomène d'hyperfiltration rénale lors d'un sepsis par exemple, pourrait être à l'origine d'un sous-dosage plasmatique de l'AB (33,74,77). Ainsi, la conférence d'expert d'Abdul Aziz ainsi que les dernières recommandations de la SFAR conseillent une évaluation du DFG en ICU afin d'optimiser la prescription des AB (7,8). Dans notre recueil, 37.2 % des cures étaient réalisées en cours de phénomène d'hyperfiltration rénale sans que cela ne semble corrélé à un sous-dosage ( $p=0.55$ ).

- La surface corporelle brûlée est un des facteurs habituellement associés aux sous-dosages. Les études s'intéressant aux patients brûlés observent une clairance et un volume de distribution augmentés et par conséquent la nécessité de doses plus élevées pour atteindre les CTO par rapport aux patients non brûlés (24,73).

- En PICU et en NICU, les variations de poids et de composition corporelles liées à la croissance ont été décrites comme étant un facteur influençant les paramètres PK/PD des AB (particulièrement au cours des premiers mois de vie) (11). De manière plus générale, un indice de masse corporelle élevée est défini comme étant un facteur de sous-dosage (79).

- Les techniques de suppléance d'organes (ECMO, EER) sont également responsables de sous-dosages (80,81).

### *Association entre sous-dosage plasmatique en AB et absence d'amélioration clinique*

Notre étude n'a pas mis en évidence d'association entre la présence d'au moins un sous-dosage en AB et une absence d'amélioration clinique à H72 de l'initiation de l'antibiothérapie ( $p=0.656$ ). Seule une tendance non significative à une diminution plus importante de température en l'absence de sous-dosage a été observée. Celle-ci pourrait être un des marqueurs précoces d'amélioration clinique chez les patients traités par AB.

Soixante-neuf pour cent des patients dont les cures d'AB étaient sous dosées ont évolué favorablement, et 21% des patients dont les cure d'AB n'étaient pas sous dosées ne s'étaient pas améliorés cliniquement au bout de 72 heures.

A l'heure actuelle, peu d'études traitent uniquement du STA et de son lien avec l'efficacité clinique dans les populations d'ICU et de PICU. L'étude de Scharf et al, sur 55 patients en ICU, comparait 3 différents objectifs de concentration plasmatique des  $\beta$ -lactamines (basse :  $< 100\%$  du temps  $> CMI$  ; moyenne :  $100\%$  du temps  $> CMI < 4xCMI$  ; et élevée :  $100\%$  du temps  $> 4xCMI$ ) et leur association avec une amélioration clinico-biologique (CRP, SOFA, APACHE II, ...). Au total, seule une diminution supérieure de la CRP entre H0 et H72 a été retrouvé chez les patients des groupes ayant des objectifs de concentration moyenne et élevée. De plus, cette étude n'a pas rapporté d'association entre objectifs de concentration élevée et diminution de la morbi-mortalité (82). On note dans cette étude une forte proportion de patient avec un score de APACHE et SOFA élevé dans le groupe  $100\%$  du temps  $> 4xCMI$ , les auteurs conclut à la présence possible de facteur confondants (82).

Dans le cadre de notre étude, en raison des faibles effectifs, nous n'avons pas pu réaliser d'analyses multivariées afin de limiter les biais et envisager de trouver des résultats significatifs. Cette analyse sera faite ultérieurement grâce à la poursuite de l'étude.

Une méta-analyse traitant des sous-dosages de vancomycine, a rapporté qu'une concentration plasmatique dans les objectifs de CTO permettrait une réduction de la mortalité de 53% et de l'échec thérapeutique de 61% (83). Dans notre étude, l'évolution clinique était évaluée à H72 du début de l'antibiothérapie (composée d'une ou plusieurs molécules d'AB) pour une infection donnée. L'évaluation de l'évolution clinique portait sur un patient en début de traitement. Il était donc possible qu'une seule cure (ou molécule) d'AB sous-dosée parmi les autres (ce qui est fréquemment le cas en PICU), ne perturbe pas l'évolution favorable et entraîne un biais majeur dans notre analyse.

### ***Proportion de patients exposés à au moins un surdosage plasmatique d'AB***

Dans notre service de PICU, 9 (37.5%) patients étaient exposés, pendant leur séjour, à au moins un surdosage plasmatique en AB au cours des 48 premières heures de traitement. Parmi les 51 cures d'AB analysées, 11 (21.6%) présentaient une concentration plasmatique en AB supérieure à la CTO.

En analysant plus précisément chacune des différentes catégories d'AB, un surdosage était objectivé pour 25% de nos cures de  $\beta$ -lactamines. Nous n'avons pas trouvé d'article traitant de l'incidence du surdosage des  $\beta$ -lactamines en PICU. Pourtant de nombreux effets secondaires, dont des complications neurologiques (convulsions), sont rapportés en cas de concentration plasmatique supérieure à la CTO (84,85).

Nous n'avons observé aucun surdosage parmi nos cures de vancomycine versus 4% dans l'étude de Shridaran et al réalisé en PICU (86). Plusieurs publications suggèrent que l'exposition à un surdosage en vancomycine est notamment associée à une néphrotoxicité, particulièrement lors de l'administration discontinue, quand l'AUC > 800 mg\*h/L et Cmin > 15 $\mu$ g/mL (76,87,88).

Concernant les aminosides, 23% de nos Cmax et 33.3% de nos Cmin étaient surdosées. Ce dernier pourcentage est nettement inférieur aux données de l'étude de Roger et al qui rapportait que 71% de leurs patients avaient des Cmin supérieures aux Cmin recommandées (16). A l'inverse, aucun de leur patient ne présentait de surdosage en amikacine (Cmax > 80 mg/L), alors que nous constatons 25% de surdosage (Cmax) dans notre population pour cet AB.

Seul 1 patient a présenté un surdosage en linézolide dans notre cohorte. Aucune étude actuelle ne traite de l'incidence du surdosage en linézolide en PICU. Cependant, l'étude de pharmacocinétique de Yang et al, menée en PICU, suggère qu'une élévation des ASAT > 40 UI/L entraîneraient des AUC significativement supérieures à celles observées pour les patients ayant des ASAT dans les normes (55). Il n'a pas été réalisé de dosage des enzymes hépatiques chez notre unique patient présentant un surdosage.

Malgré une incidence de surdosage en AB non négligeable dans notre étude (presque 1/5 de nos cures), et les conséquences cliniques délétères connues, les données de la littérature restent très pauvres sur le sujet rendant difficile toute comparaison.

### ***Ecologie bactérienne du service et émergence de BLSE***

L'écologie bactérienne classique de notre région SWIO était retrouvée dans les prélèvements de notre étude avec une prédominance de bacilles gram négatifs (66%) et un quart de bactéries avec profil de résistance complexe.

La proportion d'entérobactéries porteuses de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi (BLSE) est en augmentation régulière dans notre région. Ainsi, 42% de nos entérobactéries étaient porteuses de BLSE ainsi que les 3/4 de nos bactéries de type *Klebsiella pneumoniae*. D'après l'étude de Gay et al, 17.9% des patients hospitalisés à la Réunion et 24,7% des patients hospitalisés à Mayotte seraient colonisés à EBLSE (41,89). De même, une étude environnementale réalisée sur des fermes de la région SWIO, retrouvait une proportion d'entérobactérie BLSE pouvant aller jusqu'à 70% à la Réunion et 73.9% à Mayotte (élevage de poules). Ce constat traduit la forte prévalence de ce mécanisme de résistance dans notre environnement (90).

L'utilisation du STA afin de réduire l'émergence de bactéries multi-résistantes reste controversée.

Concernant la vancomycine, les recommandations internationales suggèrent d'atteindre des concentrations minimales  $> 10$  mg/L pour éviter l'émergence de souches résistantes (22,36,59). L'étude de Sumi et al analysant 59 études menées sur des traitements par AB en monothérapie ( $\beta$ -lactamines, aminoglycosides, fosfomycine, fluoroquinolones et tétracyclines) pour des infections à bactéries gram négatif de profil sensible ou intermédiaire, conclut que les posologies d'AB nécessaires pour supprimer l'émergence de résistance dépassaient les CTO. Ainsi, les avantages de la mise en œuvre d'objectifs PK/PD aussi élevés devraient être mis en balance avec le risque potentiel de toxicité associé à ces fortes doses (91).

Dans la revue de la littérature d'Abdul Aziz, l'enjeu majeur du STA à l'avenir est de définir une exposition spécifique à chaque AB, efficace, non toxique et permettant de prévenir l'émergence de résistances (92).

## Forces et limites

Cette étude prospective, mise en place dans notre service a permis de réaliser un état des lieux et une analyse des sous-dosages en AB chez les patients traités en curatif, domaine pour lequel la littérature de PICU est pauvre.

L'étude STAR-P se déroulant sur 2 années consécutives, nous n'avons, dans ce travail de thèse, qu'une étude préliminaire s'intéressant à un petit échantillon, de 24 patients et 51 cures d'AB, qui (même s'il est représentatif de notre population d'étude) n'a pas permis ni de réaliser des analyses multivariées afin de limiter la fluctuation d'échantillonnage, ni de mettre en évidence des résultats significatifs.

De plus, notre travail étant descriptif, il présente un manque de puissance certain et de nombreux biais :

- Le faible effectif de population n'a pas rendu possible la réalisation de stratification des résultats par AB ni d'analyses multivariées.
- La prescription « hors protocole » de certaines cures a compromis la comparaison des dosages AB
- Un patient pouvant bénéficier de plusieurs cures d'AB concomitantes, il semble difficile de conclure à l'absence d'efficacité clinique à H72 en cas de sous-dosage de l'un d'entre eux. Ainsi, une seule cure sous-dosée parmi les autres pourrait ne pas avoir de conséquences néfastes sur l'évolution favorable d'un patient. Ceci nous paraît être un biais majeur dans notre analyse.
- L'étude étant descriptive sans prélèvements sanguins supplémentaires obligatoires, l'analyse des paramètres biologiques ainsi que leurs associations aux sous-dosages est rendue difficile par un manque de données manquantes important.
- Le calcul du DFG a été réalisé selon la formule de Schwartz et la définition des stades de l'insuffisance rénale était basée sur la classification de l'insuffisance rénale chronique et non sur la classification AKI celle-ci requérant la créatinine de base du patient avant son entrée en PICU (donnée absente chez la majorité de nos patients) (93,94).
- Du fait de notre faible utilisation en routine de la PCT, sa cinétique de décroissance n'a pas pu être analysée dans ce recueil préliminaire. Ce marqueur pourrait pourtant s'avérer discriminant.
- De plus notre recueil ne comprenait pas de patient à haut risque de sous-dosage en AB (patient brûlé, sous assistance de type ECMO ou EER).

## **Perspectives**

Du fait de la morbi-mortalité importante liée aux infections bactériennes en ICU et PICU, le STA devient de plus en plus utilisé en pratique courante et fait dorénavant l'objet de recommandations nationales et internationales (7,8).

La recherche en ICU s'oriente actuellement vers le « Model Informed Precision Dosing » (MIDP) (34) . Cette méthode, dont l'objectif est d'optimiser l'exposition aux AB avec des modèles validés et sans cesse améliorés, comprenant un ajustement personnalisé de la dose grâce aux résultats de dosages plasmatiques des AB, aux données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques, et à la CMI de la bactérie causale. Cependant, cette méthode présente des limites. La précision de mesure de la CMI par le laboratoire n'est probablement pas suffisante à la réalisation du MIDP, du fait de la variation inhérente au test lui-même (pH, temps d'incubation, ...) (95). De plus, une étude récente réalisée en PICU a comparé deux groupes de patients sous AB, l'un bénéficiant d'un STA classique, l'autre d'un suivi par MIDP. Bien que l'adaptation de la dose de l'AB grâce au MIDP ait permis d'atteindre des doses cibles plus rapidement, il ne semblait pas y avoir de corrélation significative avec la morbidité (96).

## **Conclusion**

Des posologies maximales recommandées des principaux AB ne permettraient pas d'atteindre les concentrations thérapeutiques optimales dans les premières 48h de traitement en PICU. Cependant, cette forte prévalence de sous-dosages AB ne semblerait pas associée systématiquement à une moins bonne efficacité clinique. Des études complémentaires sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des AB, dans cette population à fort risque de sous-dosage, sont nécessaires afin d'améliorer le management de l'antibiothérapie en PICU.

## Serment d'Hippocrate

“Au moment d’être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j’y manque.”

## **Bibliographie**

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 1 mars 2017;43(3):304-77.
2. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med.* févr 2020;21(2):e52.
3. Folgore L, Livadiotti S, Carletti M, Bielicki J, Pontrelli G, Ciofi Degli Atti ML, et al. Epidemiology and Clinical Outcomes of Multidrug-resistant, Gram-negative Bloodstream Infections in a European Tertiary Pediatric Hospital During a 12-month Period. *Pediatr Infect Dis J.* sept 2014;33(9):929-32.
4. Boeddha NP, Schlapbach LJ, Driessen GJ, Herberg JA, Rivero-Calle I, Cebey-López M, et al. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). *Crit Care.* 31 mai 2018;22(1):143.
5. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current  $\beta$ -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients? *Clin Infect Dis.* 15 avr 2014;58(8):1072-83.
6. Willems J, Hermans E, Schelstraete P, Depuydt P, De Cock P. Optimizing the Use of Antibiotic Agents in the Pediatric Intensive Care Unit: A Narrative Review. *Pediatr Drugs.* 1 janv 2021;23(1):39-53.
7. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation—SFAR). *Crit Care.* 29 mars 2019;23(1):104.
8. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. *Intensive Care Med.* 1 juin 2020;46(6):1127-53.
9. Dhont E, Van Der Heggen T, De Jaeger A, Vande Walle J, De Paepe P, De Cock PA. Augmented renal clearance in pediatric intensive care: are we undertreating our sickest patients? *Pediatr Nephrol.* 1 janv 2020;35(1):25-39.
10. Anderson GD, Lynn AM. Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacologic approach. *Pharmacotherapy.* juin 2009;29(6):680-90.
11. Marsot A. Pharmacokinetic Variability in Pediatrics and Intensive Care: Toward a Personalized Dosing Approach. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can Sci Pharm.* 2018;21(1):354-62.
12. Magréault S, Roy C, Launay M, Sermet-Gaudelus I, Jullien V. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Optimization of Antibiotic Therapy in Cystic Fibrosis Patients: Current Evidences, Gaps in Knowledge and Future Directions. *Clin Pharmacokinet.* 1 avr 2021;60(4):409-45.

13. Han J, Zhang X, Oderinde J, Saraf SL, Gowhari M, Hassan J, et al. Increased vancomycin dosing requirements in sickle cell disease due to hyperfiltration-dependent and independent pathways. *Haematologica*. 1 août 2017;102(8):e282-4.
14. Zoller M, Maier B, Hornuss C, Neugebauer C, Döbbeler G, Nagel D, et al. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care*. 10 juill 2014;18(4):R148.
15. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of Vancomycin Exposure on Outcomes in Patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Support for Consensus Guidelines Suggested Targets. *Clin Infect Dis*. 15 avr 2011;52(8):975-81.
16. Roger C, Louart B, Elotmani L, Barton G, Escobar L, Kourenti D, et al. An international survey on aminoglycoside practices in critically ill patients: the AMINO III study. *Ann Intensive Care*. 19 mars 2021;11(1):49.
17. Touw DJ, van den Anker JN. Therapeutic drug monitoring of antimicrobial drugs in neonates. An opinion paper. *Ther Drug Monit* [Internet]. 27 août 2021 [cité 11 sept 2021]; Disponible sur: [https://journals.lww.com/drug-monitoring/Abstract/9000/Therapeutic\\_drug\\_monitoring\\_of\\_antimicrobial\\_drugs.98614.aspx](https://journals.lww.com/drug-monitoring/Abstract/9000/Therapeutic_drug_monitoring_of_antimicrobial_drugs.98614.aspx)
18. Thibault C, Kassir N, Goyer I, Théorêt Y, Litalien C, Moussa A, et al. Population Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Premature Infants. *Pediatr Infect Dis J*. janv 2019;38(1):82-8.
19. Hartman SJF, Brüggemann RJ, Orriëns L, Dia N, Schreuder MF, de Wildt SN. Pharmacokinetics and Target Attainment of Antibiotics in Critically Ill Children: A Systematic Review of Current Literature. *Clin Pharmacokinet*. 1 févr 2020;59(2):173-205.
20. Marsot A. Population pharmacokinetic models of first choice beta-lactam antibiotics for severe infections treatment: What antibiotic regimen to prescribe in children? What antibiotic regimen to prescribe in children? *J Pharm Pharm Sci*. 23 nov 2020;23:470-85.
21. Garcia-Prats AJ, Schaaf HS, Draper HR, Garcia-Cremades M, Winckler J, Wiesner L, et al. Pharmacokinetics, optimal dosing, and safety of linezolid in children with multidrug-resistant tuberculosis: Combined data from two prospective observational studies. *Denkinger CM*, éditeur. *PLOS Med*. 30 avr 2019;16(4):e1002789.
22. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 19 mai 2020;77(11):835-64.
23. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable. :16.
24. Yu T, Stockmann C, Healy DP, Olson J, Wead S, Neely AN, et al. Determination of Optimal Amikacin Dosing Regimens for Pediatric Patients With Burn Wound Sepsis. *J Burn Care Res*. 1 juill 2015;36(4):e244-52.
25. De Winter S, Wauters J, Meersseman W, Verhaegen J, Van Wijngaerden E, Peetermans W, et al. Higher versus standard amikacin single dose in emergency department patients with severe sepsis and septic shock: a randomised controlled trial. *Int J Antimicrob Agents*. 1 avr 2018;51(4):562-70.

26. Hartman SJF, Orriëns LB, Zwaag SM, Poel T, de Hoop M, de Wildt SN. External Validation of Model-Based Dosing Guidelines for Vancomycin, Gentamicin, and Tobramycin in Critically Ill Neonates and Children: A Pragmatic Two-Center Study. *Pediatr Drugs*. 1 août 2020;22(4):433-44.
27. Lopez SA, Mulla H, Durward A, Tibby SM. Extended-interval gentamicin: Population pharmacokinetics in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med*. mars 2010;11(2):267-74.
28. Chosidow A, Benaboud S, Beranger A, Zheng Y, Moulin F, Dupic L, et al. Are  $\beta$ -lactam concentrations adequate in severe sepsis and septic shock in children? *Therapies*. 1 nov 2020;75(6):633-40.
29. Cies JJ, Moore WSI, Enache A, Chopra A.  $\beta$ -lactam Therapeutic Drug Management in the PICU\*. *Crit Care Med*. févr 2018;46(2):272-9.
30. Jungbluth GL, Welshman IR, Hopkins NK. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview. *Pediatr Infect Dis J*. sept 2003;22(9):S153.
31. Avedissian SN, Bradley E, Zhang D, Bradley JS, Nazer LH, Tran TM, et al. Augmented Renal Clearance Using Population-Based Pharmacokinetic Modeling in Critically Ill Pediatric Patients\*. *Pediatr Crit Care Med*. sept 2017;18(9):e388.
32. Zakova M, Pong S, Trope A, Atenafu EG, Papaioannou V, Bitnun SA, et al. Dose Derivation of Once-Daily Dosing Guidelines for Gentamicin in Critically Ill Pediatric Patients. *Ther Drug Monit*. juin 2014;36(3):288-94.
33. Medjebeur Hanna R, Levy M, Bille E, Hennequin C, Lesage F, Naudin J, et al. Assessment of the Effects of a High Amikacin Dose on Plasma Peak Concentration in Critically Ill Children. *Pediatr Drugs*. 1 juill 2021;23(4):395-401.
34. Abdulla A, Edwina AE, Flint RB, Allegaert K, Wildschut ED, Koch BCP, et al. Model-Informed Precision Dosing of Antibiotics in Pediatric Patients: A Narrative Review. *Front Pediatr*. 2021;9:111.
35. Heine R ter, Keizer RJ, Steeg K van, Smolders EJ, Luin M van, Derijks HJ, et al. Prospective validation of a model-informed precision dosing tool for vancomycin in intensive care patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(12):2497-506.
36. Shin S, Jung HJ, Jeon SM, Park YJ, Chae JW, Yun HY. <p>Vancomycin Dosage and Its Association with Clinical Outcomes in Pediatric Patients with Gram-Positive Bacterial Infections</p>. *Risk Manag Healthc Policy*. 29 juin 2020;13:685-95.
37. Andoche J. J. Benoist, *Anthropologie médicale en société créole*. *Homme*. 1995;35(135):154-6.
38. Rajman I, Knapp L, Hanna I. Genetic Diversity in Drug Transporters: Impact in African Populations. *Clin Transl Sci*. 2020;13(5):848-60.
39. Belmonte O, Drouet D, Alba J, Moiton MP, Kuli B, Lugagne-Delpon N, et al. Évolution de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques sur l'île de la Réunion : émergence des bêta-lactamases à spectre élargi. *Pathol Biol*. 1 févr 2010;58(1):18-24.
40. Galas M, Decousser JW, Breton N, Godard T, Allouch PY, Pina P. Nationwide Study of the Prevalence, Characteristics, and Molecular Epidemiology of Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in France. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 févr 2008;52(2):786-9.

41. Gay N, Lugagne N, Miltgen G, Belmonte O, Cardinale E. Reunion Island, a sentinel territory for antimicrobial-resistant bacteria surveillance in the South-Western Indian Ocean: a retrospective survey using hospitalized patient screening, 2015–2017. *BMC Public Health*. 1 oct 2020;20(1):1488.
42. Archives 2018 - RICAI 2021 [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ricai.fr/archives-2018>
43. Gijón M, Bellusci M, Petraitiene B, Noguera-Julian A, Glikman D, Saavedra-Lozano J, et al. Pediatric Community-Acquired Bone and Joint Staphylococcus Aureus Infections In Europe: Severe Infections are Associated to Panton-Valentine Leucocidin Presence. *Pediatr Infect Dis J*. juin 2020;39(6):e73.
44. Klein S, Hannesen J, Zanger P, Heeg K, Boutin S, Nurjadi D. Entry of Panton–Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant Staphylococcus aureus into the hospital: prevalence and population structure in Heidelberg, Germany 2015–2018. *Sci Rep*. 6 août 2020;10(1):13243.
45. CNR sites web (10-01-2020 08:26) - Centre National de Référence des Staphylocoques [Internet]. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: [https://cnr-staphylocoques.univ-lyon1.fr/icap\\_website/view/2332#](https://cnr-staphylocoques.univ-lyon1.fr/icap_website/view/2332#)
46. Wilson JF, Davis AC, Tobin CM. Evaluation of commercial assays for vancomycin and aminoglycosides in serum: a comparison of accuracy and precision based on external quality assessment. *J Antimicrob Chemother*. 1 juill 2003;52(1):78-82.
47. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 1 oct 2016;42(10):1535-45.
48. Abdul-Aziz MH, Portunato F, Roberts JA. Prolonged infusion of beta-lactam antibiotics for Gram-negative infections: rationale and evidence base. *Curr Opin Infect Dis*. déc 2020;33(6):501-10.
49. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother*. 1 janv 2016;71(1):196-207.
50. Houot M, Pilmis B, Thepot-Seegers V, Suard C, Potier C, Postaire M, et al. Aminoglycoside use in a pediatric hospital: there is room for improvement—a before/after study. *Eur J Pediatr*. 1 mai 2016;175(5):659-65.
51. de Montmollin E, Bouadma L, Gault N, Mourvillier B, Mariotte E, Chemam S, et al. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Med*. 1 juill 2014;40(7):998-1005.
52. Eliopoulos GM, Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, et al. Back to the Future: Using Aminoglycosides Again and How to Dose Them Optimally. *Clin Infect Dis*. 15 sept 2007;45(6):753-60.
53. Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, Batista R, Gauzit R, Lesprit P, et al. Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God. *Médecine Mal Infect*. 1 juill 2016;46(5):242-68.

54. Li SC, Ye Q, Xu H, Zhang L, Wang Y. Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Linezolid in Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1 avr 2019 [cité 5 janv 2021];63(4). Disponible sur: <https://aac.asm.org/content/63/4/e02387-18>
55. Yang M, Zhao L, Wang X, Sun C, Gao H, Wang X, et al. Population Pharmacokinetics and Dosage Optimization of Linezolid in Critically Ill Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 19 avr 2021;65(5):e02504-20.
56. Cojutti P, Maximova N, Cricchiutti G, Isola M, Pea F. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of linezolid in hospitalized paediatric patients: a step toward dose optimization by means of therapeutic drug monitoring and Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother*. 1 janv 2015;70(1):198-206.
57. Cojutti PG, Merelli M, Bassetti M, Pea F. Proactive therapeutic drug monitoring (TDM) may be helpful in managing long-term treatment with linezolid safely: findings from a monocentric, prospective, open-label, interventional study. *J Antimicrob Chemother*. 1 déc 2019;74(12):3588-95.
58. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of linezolid for the treatment of staphylococcal infections in critically ill patients - ScienceDirect [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857916301479?via%3Dihub>
59. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 1 févr 2011;52(3):e18-55.
60. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring - ScienceDirect [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1341321X13701193>
61. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 1 nov 2021;47(11):1181-247.
62. Lalitha AV, Satish JK, Reddy M, Ghosh S, George J, Pujari C. Sequential Organ Failure Assessment Score As a Predictor of Outcome in Sepsis in Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Intensive Care*. juin 2021;10(02):110-7.
63. Hépatites aiguës pédiatriques sévères d'origine inconnue : nouvelle définition de cas et point de situation au 23 mai 2022 [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/hepatites-aigues-pediatriques-severes-d-origine-inconnue-nouvelle-definition-de-cas-et-point-de-situation-au-23-mai-2022>
64. Pietrement C, Allain-Launay E, Bacchetta J, Bertholet-Thomas A, Dubourg L, Harambat J, et al. Diagnostic et prise en charge de la maladie rénale chronique de l'enfant : recommandations de la Société de néphrologie pédiatrique (SNP). *Arch Pédiatrie*. nov 2016;23(11):1191-200.
65. Harris PNA, McNamara JF, Lye DC, Davis JS, Bernard L, Cheng AC, et al. Proposed primary endpoints for use in clinical trials that compare treatment options for bloodstream infection in adults: a consensus definition. *Clin Microbiol Infect*. 1 août 2017;23(8):533-41.
66. Dinh A, Ropers J, Duran C, Davido B, Deconinck L, Matt M, et al. Discontinuing  $\beta$ -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 27 mars 2021;397(10280):1195-203.

67. Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care*. 16 mars 2009;13(2):R38.
68. Póvoa P, Garvik OS, Vinholt PJ, Pedersen C, Jensen TG, Kolmos HJ, et al. C-reactive protein and albumin kinetics after antibiotic therapy in community-acquired bloodstream infection. *Int J Infect Dis*. 1 juin 2020;95:50-8.
69. El-Mekkawy MS, Ellahony DM, Khalifa KAE, Abd Elsattar ES. Plasma lactate can improve the accuracy of the Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score for prediction of mortality in critically ill children: A pilot study. *Arch Pédiatrie*. 1 mai 2020;27(4):206-11.
70. Keij FM, Tramper-Stranders GA, Koch BCP, Reiss IKM, Muller AE, Kornelisse RF, et al. Pharmacokinetics of Clavulanic Acid in the Pediatric Population: A Systematic Literature Review. *Clin Pharmacokinet*. 1 mai 2022;61(5):637-53.
71. De Cock PAJG, Standing JF, Barker CIS, de Jaeger A, Dhont E, Carlier M, et al. Augmented Renal Clearance Implies a Need for Increased Amoxicillin-Clavulanic Acid Dosing in Critically Ill Children. *Antimicrob Agents Chemother*. nov 2015;59(11):7027-35.
72. Fawaz S, Dixon B, Barton S, Mohamed A, Nabhani-Gebara S. Suitability of Amoxicillin–Clavulanic Acid for Administration via Prolonged Infusion. *Drug Des Devel Ther*. 10 janv 2020;14:103-9.
73. Fournier A, Goutelle S, Que YA, Eggimann P, Pantet O, Sadeghipour F, et al. Population Pharmacokinetic Study of Amoxicillin-Treated Burn Patients Hospitalized at a Swiss Tertiary-Care Center. *Antimicrob Agents Chemother*. 27 août 2018;62(9):e00505-18.
74. Carlier M, Noë M, De Waele JJ, Stove V, Verstraete AG, Lipman J, et al. Population pharmacokinetics and dosing simulations of amoxicillin/clavulanic acid in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 1 nov 2013;68(11):2600-8.
75. van Maarseveen EM, Gipmans SGH, van Zanten ARH. Exposure Variability and Target Attainment of Vancomycin: A Systematic Review Comparing Intermittent and Continuous Infusion. *Ther Drug Monit*. juin 2020;42(3):381-91.
76. Sosnin N, Curtis N, Cranswick N, Chiletto R, Gwee A. Vancomycin is commonly under-dosed in critically ill children and neonates. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2019;85(11):2591-8.
77. Wang ZM, Chen XY, Bi J, Wang MY, Xu BP, Tang BH, et al. Reappraisal of the Optimal Dose of Meropenem in Critically Ill Infants and Children: a Developmental Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 22 juill 2020 [cité 5 janv 2021];64(8). Disponible sur: <https://aac.asm.org/content/64/8/e00760-20>
78. Salvador E, Oualha M, Bille E, Beranger A, Moulin F, Benaboud S, et al. Population pharmacokinetics of cefazolin in critically ill children infected with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 29 avr 2020 [cité 5 janv 2021];0(0). Disponible sur: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30230-5/abstract](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30230-5/abstract)
79. Abdulla A, Dijkstra A, Hunfeld NGM, Endeman H, Bahmany S, Ewoldt TMJ, et al. Failure of target attainment of beta-lactam antibiotics in critically ill patients and associated risk factors: a two-center prospective study (EXPAT). *Crit Care*. 15 sept 2020;24:558.
80. Gonçalves-Pereira J, Oliveira B. Antibiotics and extracorporeal circulation – one size does not fit all. *Crit Care*. 2014;18(6):695.

81. Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and Dosing of Anti-infective Drugs in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Review of the Current Literature. *Clin Ther.* 1 sept 2016;38(9):1976-94.
82. Scharf C, Liebchen U, Paal M, Taubert M, Vogeser M, Irlbeck M, et al. The higher the better? Defining the optimal beta-lactam target for critically ill patients to reach infection resolution and improve outcome. *J Intensive Care.* 23 nov 2020;8:86.
83. Men P, Li HB, Zhai SD, Zhao RS. Association between the AUC<sub>0-24</sub>/MIC Ratio of Vancomycin and Its Clinical Effectiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 5 janv 2016;11(1):e0146224.
84. Liu J, Rhodes NJ, Roberts JA, Pais GM, Turner B, Kiel PJ, et al.  $\beta$ -lactam dosing strategies: Think before you push. *Int J Antimicrob Agents.* nov 2020;56(5):106151.
85. Gijzen M, Bekkers B, Maertens J, Lagrou K, Desmet S, Dreesen E, et al. Prospective assessment of breakthrough infections and neurotoxicity and their association with cefepime trough concentrations in patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents.* 1 janv 2022;59(1):106472.
86. Sridharan K, Al-Daylami A, Ajjawi R, Ajooz HAA. Vancomycin Use in a Paediatric Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital. *Pediatr Drugs.* 1 août 2019;21(4):303-12.
87. Moffett BS, Morris J, Kam C, Galati M, Dutta A, Akcan-Arikan A. Vancomycin associated acute kidney injury in pediatric patients. Ricci Z, éditeur. *PLOS ONE.* 3 oct 2018;13(10):e0202439.
88. Le J, Ny P, Capparelli E, Lane J, Ngu B, Muus R, et al. Pharmacodynamic Characteristics of Nephrotoxicity Associated With Vancomycin Use in Children. *J Pediatr Infect Dis Soc.* déc 2015;4(4):e109-16.
89. SPF. Surveillance des bactéries multiresistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin. Résultats 2013 [Internet]. [cité 2 août 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-france.-reseau-bmr-raisin.-resultats-2013>
90. Gay N, Leclaire A, Laval M, Miltgen G, Jégo M, Stéphane R, et al. Risk Factors of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Producing Enterobacteriaceae Occurrence in Farms in Reunion, Madagascar and Mayotte Islands, 2016–2017. *Vet Sci.* mars 2018;5(1):22.
91. Sumi CD, Heffernan AJ, Lipman J, Roberts JA, Sime FB. What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 1 nov 2019;58(11):1407-43.
92. Abdul-Aziz MH, Brady K, Cotta MO, Roberts JA. Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotics: Defining the Therapeutic Range. *Ther Drug Monit.* févr 2022;44(1):19-31.
93. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* mars 2012;2(1):1-138.
94. Cho MH. Pediatric Acute Kidney Injury: Focusing on Diagnosis and Management. *Child Kidney Dis.* 30 avr 2020;24(1):19-26.
95. Mouton JW, Muller AE, Canton R, Giske CG, Kahlmeter G, Turnidge J. MIC-based dose adjustment: facts and fables. *J Antimicrob Chemother.* 1 mars 2018;73(3):564-8.

96. Berthaud R, Benaboud S, Hirt D, Genuini M, Oualha M, Castelle M, et al. Early Bayesian Dose Adjustment of Vancomycin Continuous Infusion in Children in a Randomized Controlled Trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 21 nov 2019;63(12):e01102-19.

*Protocole de service : Suivi thérapeutique des antibiotiques*  
*Service de réanimation et soins continus pédiatriques CHU Nord La Réunion*

ANNEXE

# **Protocole de service**

## **Suivi thérapeutique des antibiotiques**

***Version du 04.10.2021***

***Rédacteurs : Dr Lise PEIPOCH, Dr Théa VENET, Laure DUVAL (interne)***

## Amikacine AMIKLIN®

### Pharmacocinétique

- 20% de liaison protéique, très hydrosoluble, dialysable
- pas d'excrétion biliaire, élimination rénale
- Diffusion médiocre dans SNC, sécrétions bronchiques, humeur aqueuse
- Diminution d'efficacité si PH acide ou présence de pus

### Dose de départ

- **Posologie** : Schéma discontinu IVL sur 30 min  
Dose unique : 30mg/kg x 1 par jour
- Importance du rinçage +++
- **Concentrations max** : VVP 10 mg/ml, VVC 20 mg/ml
- **Stabilité** : 24 heures

### Précautions

- **Contre-indications absolues** : myasthénie grave (risque d'aggraver l'atteinte musculaire), cirrhose sévère (à partir du grade B, risque de précipiter un syndrome hépato-rénal)
- **Insuffisance rénale** : posologies identiques mais résiduelle à surveiller

Clairance de la créatinine	Intervalle de dosage
supérieure ou égale à 60 mL/min	24h
de 40 à 59 mL/min	36h
de 20 à 39 mL/min	48h
inférieure à 20 mL/min	A partir de 48h, résiduelle à surveiller régulièrement

- **EER** : même posologie initiale et monitoring des Cmin, en général une seule dose suffit
- **ECMO** : pas de données dans la littérature
- **Mucoviscidose** : augmentation à 35 mg/kg/j (Volume de distribution élevé)
- **NNé et IRC** : surveiller fonction auditive au décours
- Le risque de néphrotoxicité est augmenté par :
  - o la durée d'exposition aux aminosides (max 5 jours), pas avec la posologie
  - o l'association à la vancomycine ou autre traitement néphrotoxique
  - o hypovolémie et diurétique
- **Compatible en Y avec de la nutrition parentérale** : oui

## Monitoring

### *Effet concentration dépendance (dose unique journalière)*

*EUCAST : S si CMI  $\leq$  8 mg/l      R si CMI  $>$  16 mg/l*

- **Horaires du dosage** : dès la première dose

- Pic (Cmax) : à 30 minutes de la fin de la perfusion

- Résiduel (Cmin): avant prochaine injection soit 20 à 24h après l'injection

- **Objectif de dosage** :

- Objectif pic : 60 à 80 mg/L en probabiliste, et 8 x CMI dès que germe identifié

- Objectif résiduel  $<$  2,5 mg/L

- **Adaptation de la dose selon dosage**

- **Si Résiduel élevé** : prélever un nouveau dosage résiduel 12 à 24H plus tard puis administrer l'aminoside en fonction du résultat

- **Si Résiduel bas**

• Administrer la même dose si le pic est correct

• Augmenter la posologie si le pic est trop bas (pas de données dans la littérature)

Si pic $<$ 40mg/l ou pic $<$ 4 x CMI	Augmentation de 8mg/kg/dose
Si pic entre 40-60mg/l ou pic entre 4 et 8 x CMI	Augmentation de 4mg/kg/dose

• Diminuer la posologie si le pic est trop élevé (pas de données dans la littérature)

Si pic $>$ 100mg/l ou pic $>$ 12 x CMI	Diminution de 8mg/kg/dose
Si pic entre 80-100mg/l ou pic entre 10-12 x CMI	Diminution de 4mg/kg/dose

## Amoxicilline CLAMOXYL®

### Pharmacocinétique

- Biodisponibilité orale à 90%, hydrosoluble
- Fraction libre du médicament 80%
- Élimination rénale
- Bonne diffusion y compris dans le LCR à forte dose

### Dose de départ

- **Posologie** : schéma continu  
Dose de charge de 30mg/kg (max. 1000mg) IVL sur 30 minutes  
Dose d'entretien de 200mg/kg/jour IVSE (max. 12 000mg/j)
- **Concentrations max** : VVP 100 mg/ml, VVC 100 mg/ml
- **Stabilité** : 8 heures dans du NaCl, 1 heure dans du G5%

### Précautions

- **Insuffisance rénale** :
  - DFG 30-50ml/min/1.73m<sup>2</sup> : 75% de la dose
  - DFG 10-30ml/min/1.73m<sup>2</sup> : 50% de la dose
  - DFG <10ml/min/1.73m<sup>2</sup> : 25% de la dose
- **EER** : 75% de la dose
- **ECMO** : Absence de recommandation
- **Effets indésirables** : cristallurie et néphropathie interstitielle immuno-allergique (rash morbilliforme en cas de mononucléose infectieuse)
- **Si surdosage** : convulsions
- **Compatible en Y avec de la nutrition parentérale** : oui

## Monitoring

### *Effet temps dépendance*

***EUCAST : S si CMI  $\leq$  2 mg/l      R si CMI  $>$  8 mg/l***

***ECOFF E.Coli : 8mg/l***

- **Horaires du dosage** : 24 heures après le début de la perfusion continue

- **Objectif de dosage** :

- Plateau : 40 - 80 mg/L en probabiliste (4-6xCMI, en prenant en compte que 20% de la concentration totale d'amoxicilline est liée aux protéines), et 4-6xCMI dès que germe identifié

- Surdosage si Cplateau  $>$ 80 mg/l

- **Adaptation de la dose selon dosage** (pas de données dans la littérature)

#### • Si Cplateau basse

Si plateau $<$ 20mg/l ou $<$ 2 x CMI	Augmentation de 50 mg/kg/j
Si plateau entre 20-40mg/l ou entre 2-4 x CMI	Augmentation de 25 mg/kg/j

#### • Si Cplateau élevée

Si plateau $>$ 120mg/l	STOP et contrôle à H12
Si plateau entre 100-120mg/l ou entre 10-12x CMI	Diminution de 50mg/kg/j
Si plateau entre 80-100mg/l ou entre 8-10x CMI	Diminution de 25mg/kg/j

## Amoxicilline-Acide Clavulanique AUGMENTIN®

### Pharmacocinétique

- Biodisponibilité orale à 90%, hydrosoluble
- Fraction libre du médicament 80%
- Elimination rénale
- Bonne diffusion y compris dans le LCR à forte dose
- Diminution d'efficacité en cas d'abcès avec coque

### Dose de départ

- **Posologie** : schéma discontinu perfusions longue  
150 mg/kg/jour en 4 injections, soit 37.5mg/kg/dose IVL 90 minutes (max 3000 mg/j).
- **Concentrations max** : VVP/VVC 25 mg/ml
- **Stabilité** : 3 heures

### Précautions

- **Insuffisance rénale** :
  - DFG 30-50ml/min/1.73m<sup>2</sup> : 75% de la dose
  - DFG 10-30ml/min/1.73m<sup>2</sup> : 50% de la dose
  - DFG <10ml/min/1.73m<sup>2</sup> : 25% de la dose
- **EER** : 75% de la dose
- **ECMO** : Absence de recommandation
- **Effets indésirables** : cristallurie et néphropathie interstitielle immuno-allergique (rash morbilliforme en cas de mononucléose infectieuse)
- **Si surdosage** : convulsions
- **Compatible en Y avec de la nutrition parentérale** : oui

## Monitoring

### *Effet temps dépendance*

**EUCAST : S si CMI  $\leq$  2 mg/l      R si CMI  $>$  8 mg/l**

**ECOFF E.Coli 8mg/l**

**Le dosage ne concerne que l'Amoxicilline, l'Acide-clavulanique n'est pas dosé**

- **Horaires du dosage** : à 48h après le début de l'antibiothérapie (soit avant la 9eme injection)

- **Objectif de dosage** :

- Plateau : 40 - 80 mg/L en probabiliste (4-6 x CMI, en prenant en compte que 20% de la concentration totale d'amoxicilline est liée aux protéines), et 4-6xCMI dès que germe identifié

- Surdosage si Cplateau  $>$ 80 mg/l

- **Adaptation de la dose selon dosage** (pas de données dans la littérature)

#### • Si Cplateau basse

Si plateau $<$ 20mg/l ou $<$ 2 x CMI	Augmentation de 50 mg/kg/j
Si plateau entre 20-40mg/l ou entre 2-4 x CMI	Augmentation de 25 mg/kg/dose

#### • Si Cplateau élevée

Si plateau $>$ 100mg/l	STOP et contrôle à H12
Si plateau entre 100-120mg/l ou entre 10-12x CMI	Diminution de 50mg/kg/dose
Si plateau entre 80-100mg/l ou entre 8-10x CMI	Diminution de 25mg/kg/dose

## Céfépime, AXEPIM<sup>®</sup>

### Pharmacocinétique

- Biodisponibilité uniquement IV, hydrosoluble
- Fraction libre du médicament 80%
- Elimination urinaire
- Riche en sel
- Bonne diffusion tissulaire et LCR à forte dose

### Dose de départ

- **Posologie** : schéma continu  
Dose de charge de 50mg/kg (max. 2000mg), IVL sur 30 minutes  
Dose d'entretien :
  - < 40 kg : 150mg/kg/jour,
  - > 40 kg : 3000-6000mg/j (max. 6000 mg/j)
- **Concentrations max** : VVP/VVC 40mg/ml
- **Stabilité** : 24 heures

### Précautions

- **Insuffisance rénale** :
  - DFG 30-50ml/min/1.73m<sup>2</sup> : 100mg/kg/jour,
  - DFG 10-30ml/min/1.73m<sup>2</sup> : 100mg/kg/jour,
  - DFG <10ml/min/1.73m<sup>2</sup> : 50mg/kg/jour,
- **EER** : 100mg/kg/jour
- **ECMO** : absence de recommandation
- **Toxicité Neurologique** : si Cplateau > 35 mg/l en continu (ou Cmin > 20 mg/l en discontinu)
- **Compatible en Y avec de la nutrition parentérale** : oui

## Monitoring

### *Effet temps dépendance*

**EUCAST : S si CMI  $\leq$  4 mg/l      R si CMI  $>$  8 mg/l**

**ECOFF *Enterobacteriaceae* : 1mg/l**

- **Horaires du dosage** : 24 heures après le début de la perfusion continue

- **Objectif de dosage** :

- C plateau: 5-35 mg/L en probabiliste, (4-6 x CMI, en prenant en compte que 20% de la concentration totale de Céfépime est liée aux protéines), et 4-6xCMI dès que germe identifié

- Surdosage si Cplateau :  $>$  35 mg/l ou  $>$  8 x CMI

- **Adaptation de la dose selon dosage** (pas de données dans la littérature)

#### • Si Cplateau basse

Si plateau $<$ 2.5mg/l ou $<$ 2 x CMI	Augmentation de 50 mg/kg/j
Si plateau entre 2.5-5mg/l ou entre 2-4 x CMI	Augmentation de 25 mg/kg/j

#### • Si Cplateau élevée

Si plateau $>$ 45-50mg/l	STOP et contrôle à H12
Si plateau entre 35-45mg/l ou $>$ 8-10 x CMI	Diminution de 50mg/kg/j

## Ceftazidime FORTUM®

### Pharmacocinétique

- Biodisponibilité IV uniquement, hydrosoluble
- Fraction libre du médicament 90%
- Elimination rénale

### Dose de départ

- **Posologie** : schéma continu

Dose de charge de 60-100mg/kg (max. 2000mg) IVL sur 1 heure (AMM > 2 mois)

Dose d'entretien de 100-200mg/kg/j IVC (max. de 6000mg)

- **Concentrations max** : VVP/VVC 40 mg/ml

- **Stabilité** : 8 heures (24 heures au frigo)

### Précautions

- **Insuffisance rénale** :

DFG 30-50ml/min/1.73m<sup>2</sup> : 100mg/kg/jour

DFG 10-30ml/min/1.73m<sup>2</sup> : 50mg/kg/jour

DFG <10ml/min/1.73m<sup>2</sup> : 25mg/kg/jour

- **EER** : 100mg/kg/jour
- **ECMO** : absence de recommandation
- **Effets indésirables** : Hyperéosinophilie, thrombocytose
- **Si surdosage** : convulsions

## Monitoring

### *Effet temps dépendance*

**EUCAST : S si CMI  $\leq$  4 mg/l      R si CMI  $>$  8 mg/l**

**ECOFF *P.aeruginosa* : 8mg/l**

- **Horaires du dosage** : 24 heures après le début de la perfusion continue

- **Objectif de dosage** :

-Cplateau : 35 - 80 mg/L en probabiliste (4-6xCMI, en prenant en compte que 10% de la concentration totale de ceftazidime est liée aux protéines), et 4-6xCMI dès que germe identifié

- **Surdosage si Cplateau  $>$ 80 mg/l**

- **Adaptation de la dose selon dosage** (pas de données dans la littérature)

#### • Si Cplateau basse

Si plateau $<$ 15mg/l ou $<$ 2 x CMI	Augmentation de 50 mg/kg/j
Si plateau entre 15-35mg/l ou entre 2-4 x CMI	Augmentation de 25 mg/kg/j

#### • Si Cplateau élevée

Si plateau $>$ 120mg/l	STOP et contrôle à H12
Si plateau entre 100-120mg/l ou entre 10-12x CMI	Diminution de 50mg/kg/j
Si plateau entre 80-100mg/l ou entre 8-10x CMI	Diminution de 25mg/kg/j

## Gentamicine

### Pharmacocinétique

- 20% de liaison protéique, très hydrosoluble, dialysable
- Pas de métabolisme hépatique, pas d'excrétion biliaire, élimination rénale
- Diffusion médiocre dans SNC, sécrétions bronchiques, humeur aqueuse
- Diminution d'efficacité si PH acide ou présence de pus

### Dose de départ

- **Posologie** : Schéma discontinu IVL sur 30 min  
Dose journalière unique : 8 mg/kg x 1 par jour
- **Concentrations max** : VVP/VVC 10 mg/ml
- **Stabilité** : 24 heures

### Précautions

- **Contre-indication** : Myasthénie grave, cirrhose
- **Insuffisance rénale** : posologies identiques mais résiduel à surveiller. La néphrotoxicité est en lien avec la durée du traitement et non pas avec la posologie.

Clairance de la créatinine	Intervalle de dosage
supérieure ou égale à 60 mL/min	24h
de 40 à 59 mL/min	36h
de 20 à 39 mL/min	48h
inférieure à 20 mL/min	A partir de 48h, résiduelle à surveiller régulièrement

- **EER** : même posologie initiale et monitoring des Cmin, en général une seule dose suffit

#### - ECMO :

- o Nouveau-né < 3.5kg : 2.5mg/kg puis dosage de concentration à H2 et 8-12h
- o < 3 mois : 4-5 mg/kg puis dosage de concentration à H2 et 8-12h
- o 3 mois-2 ans : 9.5mg/kg puis dosage de concentration à H2 et 8-12h

- Surveiller fonction auditive au décours chez NN et IRC

- Le risque de néphrotoxicité est augmenté par :

- o la durée d'exposition aux aminosides (max 5 jours)
- o l'association à la vancomycine ou autre traitement néphrotoxique
- o hypovolémie et diurétique

- **Compatible en Y avec de la nutrition parentérale** : oui

## Monitoring

### EUCAST

*Staphylocoques* = S si CMI  $\leq$  1 mg/l, R si CMI  $>$  1 mg/l -

*Entérobactéries* = S si CMI  $\leq$  2 mg/l, R si CMI  $>$  4 mg/l

*P. aeruginosa, A. baumannii* = S si CMI  $\leq$  4 mg/l, R si CMI  $>$  4 mg/l

#### - Horaire du dosage : dès la première dose

- Pic (Cmax) : à 30 minutes de la fin de la perfusion

- Résiduel (Cmin): avant prochaine injection soit 20 à 24h après l'injection

#### - Objectif de dosage :

- Pic : 30 à 40 mg/L en probabiliste, et 8 x CMI dès que germe identifié

- Résiduel  $<$  0.5 mg/L

#### - Adaptation de la dose selon dosage

- **Si résiduel élevé** : prélever un nouveau dosage résiduel 12 à 24H plus tard puis administrer l'aminoside en fonction du résultat

#### - Si résiduel bas

- Administrer la même dose si le pic est correct

- Augmenter la posologie si le pic est trop bas (pas de données dans la littérature)

Si pic $<$ 20mg/l ou pic $<$ 4 x CMI	Augmentation de 2mg/kg/dose
Si pic entre 20 et 30mg/l ou pic entre 4 - 8 x CMI	Augmentation de 1mg/kg/dose

- Diminuer la posologie si le pic est trop élevé (pas de données dans la littérature)

Si pic $>$ 55mg/l ou pic $>$ 12 x CMI	Diminution de 2 mg/kg/dose
Si pic entre 40-55mg/l ou pic entre 10-12 x CMI	Diminution de 1 mg/kg/dose

## Linézolide ZYVOXYD®

### Pharmacocinétique

- Bonne absorption entérale, biodisponibilité de 100%
- Faible liaison aux protéines (30%)
- Elimination principalement urinaire
- Riche en sel

### Doses de départ

- **Posologie** : Schéma discontinu IVL 1h

< 1semaine de vie : 10mg/kg/12h

1 semaine de vie -12ans : 10mg/kg/8h

> 12ans et adulte : 600mg x 2/j

- Solution prête à l'emploi (2 mg/mL)

- **Stabilité** : 24 heures

### Précautions

- **Pas d'adaptation de dose selon terrain** (fonction rénale/hépatique/EER/ECMO) : vigilance si insuffisances rénale ou hépatique sévères

- **Effets indésirables** (rares chez l'enfant) :

- Syndrome sérotoninergique (agit comme IMAO réversible, non sélectif, risque d'HTA)
- Myélo-suppression (au-delà de 14jours de traitement, surveiller NFS x1/semaine)

**Activité temps-dépendante****CMI 90 pour la plupart des staph et entérocoque VR = 2mg/L****EUCAST : Sensibilité si CMI <2-4mg/L en fonction des bactéries****Meilleure efficacité antibactérienne si  $t > CMI$  à 85% et  $AUC_{24} / CMI_{90} > 80-120$** **- Horaires du dosage**

- Résiduel (Cmin): avant la 3<sup>e</sup> (si schéma en 2 prises par jour) ou avant la 4<sup>e</sup> injection (si schéma en 3 prises par jour) ; soit 24h après la première injection et juste avant l'injection suivante.

**- Objectifs de dosage :**

- Résiduel (Cmin) : 2 – 7 mg/
- Sous-dosage si Cmin <2mg/l
- Surdosage si Cmin  $\geq$  7mg/L
  - Léger : Cmin  $\geq$  7-10mg/L
  - Modéré : Cmin  $\geq$  10-20mg/L
  - Sévère : Cmin  $\geq$  20mg/L

**- Adaptation de la dose selon dosage (pas de données dans la littérature)**

- **Sous-dosage, si Cmin <2mg/l**

Enfants <12ans	Augmentation de 5mg/kg/8h
Adultes et enfants > 12ans	Rapprochement des prises /8h, puis /6h puis IVSE

- **Surdosage**

Léger : Cmin $\geq$ 7-10mg/L	Diminution de 10% de la dose
Modéré : Cmin $\geq$ 10-20mg/L	Diminution de 25% de la dose
Sévère : Cmin $\geq$ 20mg/L	Diminution de 50% de la dose

**- Autres surveillances :**

- NFS, plaquettes : entre J3-5 puis 1x/semaine
- Fonction rénale, fonction hépatique
- Relever les médicaments associés (IPP, Cordarone...)

## Meropénème MERONEM®

### Pharmacocinétique

- Biodisponibilité uniquement IV, hydrosoluble
- Bonne diffusion tissulaire et LCR à forte posologie
- Fraction libre du médicament : 100%
- Elimination urinaire
- Riche en sel

### Dose de départ

- **Posologie** : schéma continu  
Dose de charge de 20mg/kg (max. 1000mg) en perfusion sur 30 minutes  
Dose d'entretien :
  - < 12 ans ou <50 kg : 120mg/kg/j
  - > 12 ans ou > 50kg : 3000-6000mg/j (max. 6000mg/j)
- **Concentrations max** : VVP/VVC 20mg/ml
- **Stabilité** : 8 heures (12 heures au frigo), stabilité diminué dans du G5% (1 heures).

### Précautions

- **Insuffisance rénale** :
  - DFG 30-50ml/min/1.73m<sup>2</sup> : 60 mg/kg/jour,
  - DFG 10-30ml/min/1.73m<sup>2</sup> : 30 mg/kg/jour,
  - DFG <10ml/min/1.73m<sup>2</sup> : 15 mg/kg/jour,
- **EER** : 60mg/kg/jour
- **ECMO** : DDC 40 mg/kg puis 200 mg/kg/j IVSE
- **Effet indésirable** : Encéphalopathie avec risques de convulsions
- **Compatible en Y avec de la nutrition parentérale** : oui

## Monitoring

### *Effet temps dépendance*

**EUCAST : S si CMI  $\leq$  2 mg/L      R si CMI  $>$  8 mg/L**

**ECOFF *P. aeruginosa* : 2mg/L**

- **Horaires du dosage** : 24 heures après le début de la perfusion continue

- **Objectif de dosage** :

- Plateau : 8-16mg/l et 4-6xCMI dès que germe identifié
- Surdosage si Cplateau  $>$  16mg/l ou  $>$  8 x CMI

- **Adaptation de la dose selon dosage** (pas de données dans la littérature)

#### • Si Cplateau basse

Si plateau $<$ 4mg/l ou $<$ 2 x CMI	Augmentation de 50 mg/kg/j
Si plateau entre 4-8mg/l ou entre 2-4 x CMI	Augmentation de 25 mg/kg/j

#### • Si Cplateau élevée

Si plateau $>$ 20mg/l	STOP et contrôle à H12
Si plateau entre 18-20mg/l ou entre 8 -10x CMI	Diminution de 50mg/kg/j
Si plateau entre 16-18mg/l ou entre 8-10x CMI	Diminution de 25mg/kg/j

# Pipéracilline

## Pharmacocinétique

- Biodisponibilité uniquement IV ou IM, hydrosoluble
- Fraction libre du médicament 80%
- Élimination essentiellement urinaire, mais de manière non négligeable par voie biliaire
- Riche en sel

## Dose de départ

- **Posologie** : schéma continu  
Dose de charge de 65mg/kg (max. 4000mg) IVL sur 30 minutes  
Dose d'entretien de 300mg/kg/jour IVC
- **Concentrations max** : VVP/VVC 25 mg/ml
- **Stabilité** : 24 heures

## Précautions

- **Insuffisance rénale** : Adaptation de la fonction rénale dès que DFG<10 ml/min  
DFG <10ml/min/1.73m<sup>2</sup> : 200mg/kg/jour,
- **EER** : 300mg/kg/jour
- **ECMO** : absence de recommandation
- **Effets indésirables** : néphropathie interstitielle immuno-allergique (rash morbilliforme en cas de mononucléose infectieuse)
- **Si surdosage** : convulsions

## Monitoring

### *Effet temps dépendance*

*EUCAST: S si CMI ≤ 2 mg/l      R si CMI > 8 mg/l*

*ECOFF Aeruginosa: 16mg/l*

- **Horaires du dosage** : 24 heures après le début de la perfusion continue

- **Objectif de dosage** :

- Plateau : 80 - 160 mg/L en probabiliste (4-6xCMI, en prenant en compte que 20% de la concentration totale de pipéracilline est liée aux protéines), et 4-6xCMI dès que germe identifié

- Surdosage si Cplateau >160 mg/l ou > 8 x CMI

- **Adaptation de la dose selon dosage** (pas de données dans la littérature)

#### • Si Cplateau basse

Si plateau <40mg/l ou < 2 x CMI	Augmentation de 50 mg/kg/j
Si plateau entre 40-80mg/l ou entre 2-4 x CMI	Augmentation de 25 mg/kg/j

#### • Si Cplateau élevée

Si plateau > 200mg/l	STOP et contrôle à H12
Si plateau entre 180-200mg/l ou entre 10-12x CMI	Diminution de 50mg/kg/j
Si plateau entre 160-180mg/l ou entre 8-10x CMI	Diminution de 25mg/kg/j

## Pipéracilline-Tazobactam TAZOCILLINE®

### Pharmacocinétique

- Biodisponibilité uniquement IV ou IM
- Hydrosoluble
- Elimination essentiellement urinaire, mais de manière non négligeable par voie biliaire
- Riche en sel

### Dose de départ

- **Posologie** : schéma continu  
Dose de charge de 65mg/kg (max. 4000mg) en perfusion sur 30 minutes  
Dose d'entretien de 300mg/kg/jour en continu (max . 16 000mg/j)
- **Concentrations max** : VVP 90mg/ml, VVC 200mg/ml
- **Stabilité** : 24 heures

### Précautions

- **Insuffisance rénale** : Adaptation de la fonction rénale dès que DFG<10 ml/min  
DFG <10ml/min/1.73m<sup>2</sup> : 200mg/kg/jour,
- **EER** : 300mg/kg/jour
- **ECMO** : absence de recommandation
- **Effets indésirables** : néphropathie interstitielle immuno-allergique, rash morbilliforme en cas de mononucléose infectieuse, encéphalopathie avec risques de convulsions
- **Compatible en Y avec de la nutrition parentérale** : oui

## Monitoring

### *Effet temps dépendance*

*EUCAST : S si CMI  $\leq$  4 mg/l      R si CMI  $>$  16 mg/l*

*ECOFF P.Aeruginosa : 16mg/l*

**Le dosage ne concerne que la Pipéracilline, le Tazobactam n'est pas dosé**

- **Horaires du dosage** : 24 heures après le début de la perfusion continue

- **Objectif de dosage** :

- Plateau : 80 - 160 mg/L en probabiliste (4-6xCMI, en prenant en compte que 20% de la concentration totale de pipéracilline est liée aux protéines), et 4-6xCMI dès que germe identifié

- Surdosage si Cplateau  $>$ 160 mg/l

- **Adaptation de la dose selon dosage** (pas de données dans la littérature)

#### • Si Cplateau basse

Si plateau $<$ 40mg/l ou $<$ 2 x CMI	Augmentation de 50 mg/kg/j
Si plateau entre 40-80mg/l ou entre 2-4 x CMI	Augmentation de 25 mg/kg/j

#### • Si Cplateau élevée

Si plateau $>$ 200mg/l	STOP et contrôle à H12
Si plateau entre 180-200mg/l ou entre 10-12x CMI	Diminution de 50mg/kg/j
Si plateau entre 160-180mg/l ou entre 8-10x CMI	Diminution de 25mg/kg/j

## Vancomycine

### Pharmacocinétique :

- Glycopeptide hydrophile actif à effet bactéricide temps-dépendant
- 35 à 50% de liaison protéique, élimination rénale
- Pénétrance tissulaire moyenne (poumon)

### Doses de départ :

- **Posologie** : Schéma continu  
Dose de charge: 20mg/kg (max 3g) IVL 1h  
Dose d'entretien : 50 mg/kg/j IVSE (max 4g/j)
- **Concentrations max** : VVP IVL : 5mg/ml, VVP IVC : 40 mg/ml, VVC : 85 mg/ml
- **Stabilité** : 24 heures

### Précautions:

- **Patients brûlés** : augmentation de la clairance
- **Insuffisance rénale** : adaptation des doses selon la formule  
DFG 30-50ml/min/1.73m<sup>2</sup> : ½ dose  
DFG 10-30ml/min/1.73m<sup>2</sup> : ¼ dose  
DFG <10ml/min/1.73m<sup>2</sup> : relai en IVD 15mg/kg x 1 et monitoring de la résiduelle
- **EER** : ½ dose
- **ECMO** : 20 mg/kg puis dosage de concentration à H2 et entre H8-H12.
- **Effets indésirables** : Veinotoxique, thrombose veineuse, toxicité rénale, ototoxicité, neutropénie, «red man syndrom » (l'arrêt de la perfusion permet généralement la régression des troubles
- **Compatible en Y avec de la nutrition parentérale** : oui

## Monitoring

### *Effet temps dépendance*

***EUCAST : S si CMI ≤ 4 mg/l      R si CMI > 16 mg/l***

- **Horaires du dosage** : H48 de traitement ou de changement de posologie (état d'équilibre atteint)
- **Objectif de dosage** « continu » : 20 à 30 mg/L puis quand CMI connue x10-20 CMI
- **Adaptation de la dose selon dosage** :

- Si Surdosage :

30-40 mg/L	Diminution de 10% de la dose
40-50 mg/L	Diminution de 25% de la dose
>50 mg/L	Diminution de 50% de la dose

- Si Sous- dosage :

15-20 mg/L	Augmentation de 10% de la dose
10-15 mg/L	Augmentation de 20% de la dose
< 10 mg/L	Augmentation de 30% de la dose

# STAR-P

Suivi Thérapeutique des Antibiotiques en Réanimation Pédiatrique

2022/2024

Nom (3 premières initiales) : |\_|\_|\_|

Prénom (3 premières initiales) : |\_|\_|\_|

Sexe  M  F

Date de Naissance |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

*Ou étiquette patient*

**Médecins responsables de la recherche** : Dr L.Peipoch, Dr T.Venet, Duval Laure  
(interne de pédiatrie)

## Fiche 1 : Inclusion du patient

### Critères d'inclusion

- |                                                                                                                                                                                                                       |                              |                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1. Âge < 18 ans                                                                                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON |
| 2. Patient affilié à la Sécurité Sociale                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON |
| 3. Lettre d'information remise aux parents+/- au patient<br>(au moins un des parents ou un des représentants légaux)<br>Noter <b>impérativement</b> dans le dossier médical du patient que l'information a été donnée | <input type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON |
| 4. Absence d'opposition à l'inclusion dans l'étude                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON |
| 5. Antibiothérapie curative (non probabiliste)                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON |

**Tous les critères d'inclusion doivent être cochés OUI pour pouvoir réaliser l'inclusion**

**Date d'inclusion** : |\_|\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

<b>Date d'entrée en réanimation pédiatrique (RP)</b>	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _
<b>Date d'entrée en soins-continus pédiatriques (USCP)</b>	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _

<b>Poids d'entrée</b>	_ _ _ ,  _ _  kg
<b>Taille d'entrée</b>	_ _ _  cm
<b>Surface Corporelle</b>	_ ,  _ _  m <sup>2</sup>

### Antécédents médicaux

---

Insuffisance rénale chronique	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Insuffisance hépatique chronique	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Insuffisance respiratoire chronique	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Pathologie digestive	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Hémopathie maligne	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Immunodépression	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Autres : _____		

### Provenance du patient

---

Domicile	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Urgences	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Autre service hospitalier	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Préciser : _____		
Chirurgie urgente	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Chirurgie programmée	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Autres : _____		

### Motif d'hospitalisation dans le service

---

Insuffisance rénale	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Insuffisance hépatique	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Insuffisance respiratoire	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Insuffisance cardio-circulatoire	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Défaillance neurologique	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Autres : _____		

## Fiche 2 : Infection n° ...

*Pour un même patient, il doit y avoir autant d'exemplaires de « Fiche 2 » qu'il y a eu d'épisodes infectieux traités par antibiotiques*

### H0-H24 après introduction d'une antibiothérapie

#### Antibiothérapie (AB) H0-H24

Nombre d'antibiotique(s) utilisés : \_\_\_\_\_.

AB en CONTINU	Selon protocole de service (oui/non)	Dose de charge (DDC) (en mg/kg)	Durée d'administration DDC (IVL 30min / IVL 1h)	Dose d'entretien (DE) (en mg/kg/j)	Durée d'administration DE (IVSE / IVL 30min / IVL 1h...)
<b>Béta Lactamines</b>					
Date de début de l'antibiothérapie				_ _ / _ _ / _ _	
Heure du début de l'antibiothérapie				_ _ h _ _	
Amoxicilline					
Amox-Ac. Clav					
Ceftazidime					
Céfépime					
Méropénèm					
Piperacilline					
Pipe-Tazo					
<b>Autres</b>					
Date de début de l'antibiothérapie				_ _ / _ _ / _ _	
Heure du début de l'antibiothérapie				_ _ h _ _	
Vancomycine					

AB en DISCONTINU	Selon protocole de service (oui/non)	Dose journalière (en mg/kg/j)	Nombre de prises	Durée d'administration (IVL 30min / IVL 1h)
Date de début de l'antibiothérapie				_ _ / _ _ / _ _
Heure du début de l'antibiothérapie				_ _ h _ _
Gentamicine				
Amikacine				
Linézolide				

*Si certains AB ont été introduits en relai de l'AB probabiliste initiale, il est important de les renseigner dans les fiches suivantes.*

Autres ATB associés initialement, non dosés : \_\_\_\_\_.

Autres traitements associés (nom de molécule seulement): \_\_\_\_\_.

#### p SOFA H0-H24

(Valeurs les pires des 24 premières heures d'AB)

Score p SOFA : \_\_\_\_\_ (entourer les valeurs dans tableau)

\*Score de Glasgow < 2ans : <http://medicalcul.free.fr/glasgowped2.html>  
 Score de Glasgow 2-5ans : <http://medicalcul.free.fr/glasgowped.html>  
 Score de Glasgow > 5ans : <http://medicalcul.free.fr/glasgowped.html>

Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score					
Score	0	1	2	3	4
<b>Respiratoire</b>					
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	≥ 400	300-399	200-299	100-199 avec support ventilatoire	< 100 avec support ventilatoire
ou					
SaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	≥ 292	264-291	221-264	148-220 avec support ventilatoire	< 148 avec support ventilatoire.
<b>Coagulation</b>					
Plaquettes, 10 <sup>3</sup> /μL	≥150	100-149	50-99	20-49	<20
<b>Hépatique</b>					
Bilirubine, μmol/L	<20	20-34	35-100	100-200	>200
<b>Cardiovasculaire</b>					
PAM, mmHg					
Amines, μg/kg/min					
<1 ms	≥ 46	< 46			
1-11 ms	≥ 55	< 55			
12-23 ms	≥ 60	< 60	Dopamine 5	Dopamine > 0.5	Dopamine > 15 ou Adré > 0.1
2-5 ans	≥ 62	< 62	ou	Adré ≥ 0.1	ou 0.1
5-12 ans	≥ 65	< 65	Dobutamine	Noradré ≥ 0.1	Noradré > 0.1
12-18 ans	≥ 67	< 67			
> 18 ans	≥ 70	< 70			
<b>Neurologique</b>					
Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
<b>Renal</b>					
Créatinine μmol/L					
<1 ms	< 70	70-85	86-100	101-139	≥140
1-11 ms	< 25	25-45	45-69	70-104	≥105
12-23 ms	< 35	35-55	56-94	95-129	≥130
2-5 ans	< 50	50-79	80-139	140-199	≥200
5-12 ans	< 60	60-94	95-155	156-229	≥230
12-18 ans	< 90	90-140	141-254	255-369	≥370
> 18 ans	< 105	105-174	175-309	310-440	≥440

### Paramètres infectieux H0-H24

Température : \_\_\_\_\_ °C (valeur la plus élevée des 24h)

Sepsis sévère (infection avec dysfonction d'organe, cardio-vasculaire ou autre)

OUI  NON

Choc septique (infection grave avec défaillance cardio-vasculaire)

OUI  NON

### Modalités d'assistance respiratoire H0-H24

Pas de soutien respiratoire

Oxygénothérapie standard (lunettes, masque)

Ventilation non invasive (dont LHD)

Ventilation invasive

### Paramètres hémodynamiques H0-H24

Diurèse moyenne des 24h : \_\_\_\_\_ ml/kg/h

Remplissage vasculaire sur les 24h : \_\_\_\_\_ ml/kg/j

Inotrope ou Vasopresseurs

OUI  NON

o Noradrénaline : \_\_\_\_\_  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

o Dobutamine : \_\_\_\_\_  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

o Corotrope : \_\_\_\_\_  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

o Adrénaline : \_\_\_\_\_  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

### Suppléance d'organes H0-H24

---

Épuration extra-rénale

OUI  NON

o Continue  Discontinue

o Hémodiltration  Hémodiafiltration  Hémodialyse

ECMO VV ou VA

OUI  NON

### Présence d'un troisième secteur (échographie ou scanner) H0-H24

---

Ascite  OUI  NON

Épanchement pleural  OUI  NON

### Paramètres biologiques H0-H24

---

(Valeurs les moins bonnes des 24 heures)

- Lactate : \_\_\_\_\_  $\text{mmol}/\text{L}$ , ou  Non mesurée

pH : \_\_\_\_\_ ou  Non mesurée

- Urée : \_\_\_\_\_  $\text{mmol}/\text{L}$ , ou  Non mesurée

Créatinine : \_\_\_\_\_  $\mu\text{mol}/\text{L}$  ou  Non mesurée

- ASAT : \_\_\_\_\_  $\text{UI}/\text{L}$ , ou  Non mesurée

ALAT : \_\_\_\_\_  $\text{UI}/\text{L}$ , ou  Non mesurée

- TP : \_\_\_\_\_ %, ou  Non mesurée

Facteur V : \_\_\_\_\_ %, ou  Non mesurée

- Albuminémie : \_\_\_\_\_  $\text{g}/\text{L}$ , ou  Non mesurée

Bilirubinémie : \_\_\_\_\_  $\mu\text{mol}/\text{L}$  ou  Non mesurée

- CRP : \_\_\_\_\_  $\text{mg}/\text{L}$ , ou  Non mesurée

PCT : \_\_\_\_\_  $\text{ng}/\text{mL}$ , ou  Non mesurée

- Leucocytes : \_\_\_\_\_  $10^9/\text{L}$ , ou  Non mesurée

PNN : \_\_\_\_\_  $10^9/\text{L}$ , ou  Non mesurée

- Plaquettes : \_\_\_\_\_  $10^9/\text{L}$ , ou  Non mesurée

## Dosage des antibiotiques

AB en CONTINU	Date du dosage	Heure du dosage	Concentration plateau (en mg/L)	Objectif théorique (en mg/L)
<b>Béta Lactamines</b>				
Amoxicilline				
Amox-Ac. Clav				
Ceftazidime				
Céfépime				
Méropénèm				
Piperacilline				
Pipe-Tazo				
<b>Autres</b>				
Vancomycine				

AB en DISCONTINU	Date du dosage	Heure du dosage	Concentration de pic (en mg/L)	Concentration résiduelle (en mg/L)	Objectif théorique (en mg/L)
Gentamicine					
Amikacine					
Linézolide					

L'antibiothérapie a-t-elle été modifiée ?

OUI

NON

o Si oui, réimprimer la fiche 2 afin de réaliser le suivi de ce(s) nouvel(veaux) AB

o Cause de la modification : \_\_\_\_\_

## H48-H72 après introduction d'une antibiothérapie

### p SOFA H48-H72

(Valeurs les pires des 24 premières heures d'AB)

Score p SOFA : \_\_\_\_\_ (entourer les valeurs dans le tableau)

### Modalités d'assistance respiratoire H48-H72

- Pas de soutien respiratoire
- Oxygénothérapie standard (lunettes, masque)
- Ventilation non invasive (dont LHD)
- Ventilation invasive

### Paramètres clinico-biologiques H48-H72

(Valeurs les moins bonnes des 24 heures)

Température : \_\_\_\_\_ °C

Lactate : \_\_\_\_\_ mmol/L, ou  Non mesurée

CRP : \_\_\_\_\_ mg/L, ou  Non mesurée

PCT : \_\_\_\_\_ ng/mL, ou  Non mesurée

Leucocytes : \_\_\_\_\_  $10^9/L$ , ou  Non mesurée

PNN : \_\_\_\_\_  $10^9/L$ , ou  Non mesurée

### Antibiothérapie H48-H72

Modification antibiothérapie ?

OUI  NON

- Adaptation à l'antibiogramme : sensibilité de l'AB initial mais spectre trop large
- Résistance sur l'antibiogramme
- Inefficacité clinique
- Autres : \_\_\_\_\_

### Analyse bactériologique H48-H72

Infection Communautaire

Infection nosocomiale

Type d'infection

- Bactériémie
- Pneumopathie
- Urinaire
- Infection sur cathéter
- Ostéo-articulaire
- Endocardite
- Intra-abdominal
- Cutané
- Non retrouvé
- Autres : \_\_\_\_\_

Type de prélèvement positif : \_\_\_\_\_

Bactérie(s) en cause : \_\_\_\_\_

Profil de Résistance : BMR BLSE BHR

### Fiche 3 : Sortie du Patient

Date d'intubation |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

Date d'extubation |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

Nombre d'infection(s) traité(es) par antibiotiques (= nombre d'exemplaires de « Fiche 2 ») : \_\_\_\_\_.

#### Sous-dosage

Présence d'au moins un sous-dosage en antibiotiques pendant le séjour  OUI  NON

Nombre de sous-dosage(s) en antibiotiques : \_\_\_\_\_.

Antibiotiques concernés par le(s) sous-dosage(s) : \_\_\_\_\_.

#### Surdosage

Présence d'au moins un surdosage en antibiotiques pendant le séjour  OUI  NON

Nombre de surdosage(s) en antibiotiques : \_\_\_\_\_.

Antibiotiques concernés par le(s) surdosage(s) : \_\_\_\_\_.

Décès du patient  OUI  NON

Date de décès |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

Date de sortie de Réanimation (hors USC) |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

Date de sortie de Réanimation/Soins-continus |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

Date de sortie d'hospitalisation |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

**Suivi Thérapeutique des Antibiotiques en Réanimation Pédiatrique : étude STAR-P**

<b><u>Introduction</u></b>	Les infections bactériennes sont pourvoyeuses d'une morbi-mortalité importante en réanimation et soins continus adulte et pédiatrique (ICU et PICU). Les posologies des AB utilisés étant dérivées d'études réalisées chez le sujet sain, les experts recommandent un suivi thérapeutique des antibiotiques (STA) routinier en ICU. L'objectif principal de cette étude était de <b>déterminer la proportion de patients exposés à au moins un sous-dosage</b> plasmatique des principaux AB utilisés dans les 48 premières heures de traitement.
<b><u>Méthodes</u></b>	Etude observationnelle, monocentrique de type cohorte prospective, réalisée sur 2 ans et débutée en mars 2022 en PICU à Saint-Denis de la Réunion. Tous patients mineur débutant une antibiothérapie curative par $\beta$ -lactamines, linézolide, aminosides et vancomycine a été inclus, Un dosage est réalisé dans les 48 premières heures. Nous avons présenté ici les 4 premiers mois de l'étude.
<b><u>Résultats</u></b>	Vingt-quatre patients ont été inclus et 51 cures ont été analysées. L'âge médian était de 18 mois, et le pSOFA de 3. Vingt et un (87%) enfants ont été exposés à au moins un sous-dosage et 32 (62.8%) des cures d'AB étaient en dessous des concentrations thérapeutiques optimales. Les patients dont les cures étaient sous-dosées avaient un pSOFA plus faible, moins de température, était moins en sepsis sévère ou choc septique, nécessitaient moins de remplissage, étaient plus ventilé mécaniquement à l'instauration de l'AB. Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence une association entre un sous-dosage et une absence d'amélioration clinique à H72.
<b><u>Conclusion</u></b>	Au total, 87% des patients présentaient au moins un sous-dosage en AB, sans que ce sous-dosage ne soit significativement associé à une absence d'amélioration clinique à H72. La place des dosages reste à définir et la poursuite de l'étude permettra peut être d'affiner les résultats.
<b><u>Discipline</u></b>	Pédiatrie, Réanimation pédiatrique, Infectiologie pédiatrique
<b><u>Mots-Clés</u></b>	PICU, antibiotiques, suivi thérapeutique des antibiotiques, $\beta$ -lactamines, linézolide, vancomycine, aminosides
<b><u>Therapeutic antibiotic monitoring in PICU: STAR-P study.</u></b>	
<b><u>Background</u></b>	Bacterial infections are a major cause of morbidity and mortality in adult and paediatric intensive care units (ICU and PICU). AB doses are derived from studies in healthy subjects, the experts recommend routine AB therapy monitoring (TDM) in the ICU. The aim of this study is to define the <b>proportion of patients exposed to at least one under-dosing of the main AB used in the first 48 hours of treatment.</b>
<b><u>Method</u></b>	A monocentric, prospective cohort study carried out over 2 years beginning in March 2022 in the PICU in Saint-Denis, La Réunion. Were included all minors started on a curative AB course with $\beta$ -lactams, linezolid, vancomycin or aminoglycosides. We present here the first 4 months of the study.
<b><u>Results</u></b>	Twenty-four patients were included, and 51 AB courses were analysed. Median age was 18 months and pSOFA score was 3. Twenty-one (87%) children were exposed to at least one under-dosed AB in the first 48 hours of treatment and 32 (62.8%) AB courses were below the pharmacokinetic target. Under-dosed patients had at initiation of the AB a significantly lower pSOFA score, lower temperature, less fluid resuscitation, were less often in sepsis or septic shock and were more often intubated at the beginning of treatment. We did not find an association between under-dosing and poor clinical outcome after 72 hours of treatment initiation.
<b><u>Conclusions</u></b>	87% of patients were exposed to under-dosing within the first 48 hours of initiation of AB. However, we did not demonstrate a relationship between under-dosing and lack of clinical improvement in a small sample. Therefore, the place of TDM in the PICU is still unclear. The continuation of the study over the next 20 months could help define its utility.
<b><u>Discipline</u></b>	Paediatrics, PICU, Paediatric infectious disease
<b><u>Keywords</u></b>	PICU, antibiotics, $\beta$ -lactam, linezolid, vancomycin, aminoglycosides, therapeutic drug monitoring